(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년08월11일
(11) 등록번호 10-1647933
(24) 등록일자 2016년08월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/48 (2006.01) *A61K 38/43* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/48 (2013.01)
A61K 38/16 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7004822(분할)
(22) 출원일자(국제) 2009년03월06일
심사청구일자 2015년02월25일
(85) 번역문제출일자 2015년02월25일
(65) 공개번호 10-2016-0073346
(43) 공개일자 2016년06월24일
(62) 원출원 특허 10-2013-7024682
원출원일자(국제) 2009년03월06일
심사청구일자 2013년09월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/001486
(87) 국제공개번호 WO 2009/111083
국제공개일자 2009년09월11일
(30) 우선권주장
61/068,667 2008년03월06일 미국(US)
61/127,725 2008년05월14일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US04645668 A*
US20030026794 A1*
WO2006091871 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
할로자임, 아이엔씨
미국 캘리포니아 92121 샌디에고, 소렌토 밸리 로드 11388
(72) 발명자
켈러, 길버트, 에이
미국 캘리포니아 94002 벨몬트 카르메리타 애비뉴 2523
프로스트, 그레고리, 아이
미국 캘리포니아 델 마르 메르카도 드라이브 13662
(74) 대리인
안소영

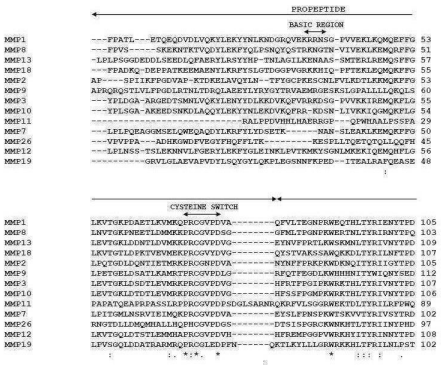
전체 청구항 수 : 총 38 항 심사관 : 이수정

(54) 발명의 명칭 **활성화가능한 기질-분해효소의 생체내 시간적 조절**

(57) 요 약

기질-분해효소의 생체내 활동 지속시간을 조절하기 위한 방법 및 조합이 제공된다. 본 방법 및 조합은 세포외 기질(ECM)로 투여시 기질-분해효소의 일시적인 생체내 활성화를 허용한다. 제어된 활동 지속시간을 갖는 기질-분해효소는 하나 이상의 ECM 성분들의 증가된 침착 또는 축적에 의해 특징지어지는 ECM-매개 질환 또는 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 38/1709 (2013.01)
A61K 38/43 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

셀룰라이트의 치료에 사용하기 위한 약학적 조성물로서,

상기 조성물은 카텝신 L 효소를 포함하고;

상기 조성물은 표피 하 투여용으로 제형화되고; 및

상기 카텝신 L 효소를 포함하는 조성물의 pH는 산성이고, 여기서 조성물 내 카텝신 L 효소는 조성물이 개체의 ECM에 투여되었을 때 제한시간 동안 활성인 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 조성물은 단일 용량 투여(single dosage administration)용으로 제형화된 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 조성물 내 카텝신 L 효소의 양은 10 ㎍ 내지 100 mg인 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 조성물 내 카텝신 L 효소의 양은 50 ㎍ 내지 75 mg인 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서, 조성물 내 카텝신 L 효소의 양은 100 ㎍ 내지 50 mg인 조성물.

청구항 6

제2항에 있어서, 조성물 내 카텝신 L 효소의 양은 250 ㎍ 내지 25 mg인 조성물.

청구항 7

제2항에 있어서, 조성물 내 카텝신 L 효소의 양은 500 ㎍ 내지 10 mg인 조성물.

청구항 8

제2항에 있어서, 조성물 내 카텝신 L 효소의 양은 1 mg 내지 5 mg인 조성물.

청구항 9

제2항에 있어서, 조성물 내 카텝신 L 효소의 양은 2 mg 내지 4 mg인 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 피하 투여, 근육내 투여, 병변내 투여 또는 피내(intradermal) 투여용으로 제형화된 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 피하 투여용으로 제형화된 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 산성 pH가 3.5 내지 6인 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 산성 pH가 3 내지 5.5인 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 산성 pH가 4 내지 6인 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 산성 pH가 5 내지 6인 조성물.

청구항 16

제11항에 있어서, 산성 pH가 4.5, 5, 5.5, 또는 6인 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 카텝신 L 효소가 자이모겐이거나, 또는 단일 사슬 또는 2개 사슬 형태인 성숙한 단백질인 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 카텝신 L 효소가:

a) 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열; 또는

b) a)의 2개 사슬 형태로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 카텝신 L 효소가:

서열번호 1의 아미노산 1-175로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 중쇄; 및

서열번호 1의 아미노산 179-220으로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서, 카텝신 L 효소가 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 조성물.

청구항 21

셀룰라이트의 치료에 사용하기 위한 조합물로서,

i) 카텝신 L 효소를 포함하는 조성물;

ii) 산성 완충액, 여기서, 카텝신 L 효소와 혼합하였을 때, 카텝신 L 효소는 활성이고 표피 하 투여용 조성물이 제조되고; 및

iii) 분산제, 마취제 및 혈관수축제 중에서 선택된 하나 이상의 다른 제제를 포함하는 조합물.

청구항 22

제21항에 있어서, pH가 3.5 내지 6의 범위인 조합물.

청구항 23

제21항에 있어서, pH가 3 내지 5.5의 범위인 조합물.

청구항 24

제21항에 있어서, pH가 4 내지 6의 범위인 조합물.

청구항 25

제21항에 있어서, pH가 5 내지 6의 범위인 조합물.

청구항 26

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 다른 제제가 히알루로니다제인 분산제인 조합물.

청구항 27

제26항에 있어서, 히알루로니다제가 가용성 PH20 히알루로니다제인 조합물.

청구항 28

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 다른 제제가 리도카인인 마취제인 조합물.

청구항 29

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 다른 제제가 알파 아드레날린성 수용체 작용제인 혈관수축제인 조합물.

청구항 30

제29항에 있어서, 알파 아드레날린성 수용체 작용제가 레보노르데프린, 에피네프린 및 노르에피네프린 중에서 선택되는 것인 조합물.

청구항 31

제26항에 있어서, 카텝신 L 및 히알루로니다제가 별개의 조성물 내에 또는 단일 조성물 내에 존재하는 조합물.

청구항 32

제26항에 있어서, 카텝신 L 및 히알루로니다제가 약학적 조성물로써 제형화된 단일의 조성물 내에 존재하는 조합물.

청구항 33

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항의의 조합물 및 임의적으로 사용설명서를 포함하는 셀룰라이트의 치료에 사용하기 위한 키트.

청구항 34

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 카텝신 L 효소가:

서열번호 1의 아미노산 1-175로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 중쇄; 및

서열번호 1의 아미노산 179-220으로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 조합물.

청구항 35

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 카텝신 L 효소가 자이모겐이거나, 또는 단일 사슬 또는 2개 사슬 형태인 성숙한 단백질인 조합물.

청구항 36

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 카텝신 L 효소가:

a) 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열; 또는

b) a)의 2개 사슬 형태인 아미노산 서열을 갖는 조합물.

청구항 37

제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 카텝신 L 효소가 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 조합물.

청구항 38

제26항에 있어서, 카텝신 L 효소가 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 조합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 기질-분해효소의 생체내 활동 지속시간을 조절하기 위한 방법 및 조합이 제공된다. 본 방법 및 조합은 세포외 기질(또는 "ECM")로 투여시 기질-분해효소의 일시적인 생체내 활성화를 허용한다. 제어된 활동 지속시간을 갖는 기질-분해효소는 하나 이상의 ECM 성분들의 증가된 침착 또는 축적에 의해 특징지어지는 ECM-매개 질환 또는 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

배 경 기 술

[0002] 세포외 기질(ECM)은 세포와 조직을 위한 중요한 구조적 지지체를 제공한다. ECM 성분들의 과도한 침착 또는 축적의 결과로써 세포외 기질의 결함 내지 변화는 ECM-매개 질환 또는 상태를 초래할 수 있다. 이러한 것들 중에 콜라겐-매개 장애 또는 상태는 풍부한 콜라겐의 섬유성 격막(fibrous septae)의 존재로 특징지어진다. 그러한 질환 또는 상태에 대한 유일하게 허가된 치료법은 수술이며, 이는 매우 침윤성(invasive)일 수 있다. 다른 치료법, 예컨대 듀피트렌 증후군(또한 듀피트렌 구축이라 불림)의 치료를 위한 바늘 건막절개술(needle aponeurotomy) 또는 셀룰라이트에 대한 지방흡입, 또한 매우 침윤성이다.

[0003] 중성 pH에서 활성인 콜라겐을 분해하는 효소인 콜라게나제가 ECM-매개 상태, 예컨대, 셀룰라이트(예컨대, 공개된 미국출원번호 US20070224184) 참조; 듀피트렌 증후군(puytren's syndrome)(예컨대, 미국특허번호 USRE39941; 5589171; 6086872 참조); 및 페로니병(Peyronie's disease)(예컨대, 미국특허 6022539 참조)를 치료하기 위해 사용되어 왔다. 그러나, 콜라게나제는 I, II 및 III형 콜라겐을 불가역적으로 절단할 수 있다. 콜라게나제의 연장된 활성은 투여될 수 있는 용량을 제한하며, 또한 연장된 활성화와 관련된 부작용의 위험이 있다. 따라서, ECM-매개 질환 및 상태의 대안적인 치료에 대한 필요가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 따라서, 본원의 목적 중 하나는 ECM-매개 질환 및 상태의 치료를 위한 활성화가능한 기질-분해효소의 방법 및 조합을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0005] **관련 출원**

[0006] 우선권의 이익은 Gilbert Keller 및 Gregory Frost의 "활성화가능한 기질-분해효소의 생체내 시간적 조절"이라는 제목의 2008.3.6.자 미국 가출원번호 61/068,667호와, Gilbert Keller 및 Gregory Frost의 "활성화가능한 기질-분해효소의 생체내 시간적 조절"이라는 제목의 미국 가출원번호 61/127,725호에 대해 주장된다. 허용된다면, 상기 주지된 출원의 대상물은 그 전체가 참조로서 삽입된다.

[0007] 본 출원은 또한 미국 가출원번호 61/068,667호 및 미국 가출원번호 61/127,725호에 대해 우선권을 주장하는, "활성화가능한 기질-분해효소의 생체내 시간적 조절"이라는 제목의 미국 특허출원번호(Attorney Dkt. No. 119374-00082/ 3056)와 관련 있다.

[0008] 본 출원은 또한 "기질 메탈로프로테아제의 온도 민감성 돌연변이체와 이의 용도"라는 제목의 미국 가출원번호(Attorney Dkt. No. 119374-00103/p3077)와 관련 있다.

[0009] 허용된다면, 상기 주지된 관련 출원의 대상물은 그 전체가 참조로서 삽입된다.

[0010] **콤팩트 디스크로 제공된 서열 목록의 참조 삽입**

[0011] 서열목록의 콤팩트 디스크(CD-R)의 전자 버전이 4개의 사본으로 본원에서 제출되며(카피1, 카피2, 카피3, 및 CRF로 표지), 이들의 내용은 그 전체로 참조로서 삽입된다. 위에서 언급된 콤팩트 디스크의 각각의 컴퓨터-인식가능 파일은 2009.3.6자로 제작되었으며, 동일하고, 1.96 메가바이트 크기이며, 명칭은 3056SEQ.PC1.txt.이다.

[0012] **요약**

[0013] 활성화가능한 기질-분해효소(AMDE) 및 활성화제를 투여함에 의하여 세포외 기질(ECM)의 질환 또는 상태를 치료하기 위한 방법을 제공한다. 일반적으로 치료적으로 유효한 양의 AMDE을 투여한다. 상기 양은 치료될 질환 또는 상태의 함수이며, 실험적으로 결정될 수 있다. 상기 선택되는 AMDE는 생체내 투여 부위, 예컨대, ECM에서 불활성인 것이다. AMDE는 천연적으로-발생하는 기질-분해효소, 이의 종 및 대립형질 및 다른 변이체, 예컨대, 기질 특이성과 같은 활성 또는 안정성과 같은 성질을 변경하기 위해 변형된 효소를 포함한다. 상기 AMDE는 특정 형태의 콜라겐의 절단에 대한 증가된 특이성과 같은 성질을 갖기 위하거나 또는 본원의 방법을 위한 변경된 pH 커브 또는 최적화를 갖기 위한 공정 및 방법에 의하여 변형될 수 있다. 투여 장소에는 없는, 활성화제와 함께 투여 또는 활성화제의 조합은 상기 활성화제가 없어지거나 또는 그렇지 않다면 그 장소로부터 제거됨에 따라 제한된 기간의 시간 동안 활성인 AMDE를 초래한다. 상기 AMDE 및 활성화제는 순차적으로, 동일하거나 분리된 조성물 내 동시에, 또는 간헐적으로 투여될 수 있다. 조건은 활성 시간의 기간이 미리 결정되도록 선택할 수 있다. AMDE는 활성 또는 충분한 활성을 위하여 하나 초과의 활성화제를 필요로 할 수 있다. 상기 AMDE는 자이모겐으로, 전장 성숙 폴리펩티드, 예컨대, 단일-사슬 또는 2개-사슬 폴리펩티드로, 또는 전구체 폴리펩티드로 투여될 수 있다. 상기 AMDE는 조성물, 예컨대, 용액 또는 현탁액 내에, 또는 결정화되거나 동결건조된 형태로 제공될 수 있다. 예시적인 AMDE는 카텝신(cathepsins), 칼페인(calpains) 및 헤파라나제(heparanases)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0014] 일반적으로, 상기 AMDE는 표피하로(sub-epidermally) 투여된다. 국소를 포함한 다른 장소에 투여시, 상기 AMDE는 AMDE가 pH 5.5에서 실질적으로 활성이도록(전형적으로 그것의 pH 최대값에서와 비교하여 적어도 약 또는 10%, 11%, 12%, 13% 또는 15%의 이상의 활성이 잔존) 선택된다. 또한, 그러한 투여를 위하여, 상기 AMDE는 전형적으로 중성 pH에서 불활성이다(약 또는 10%, 11%, 12%, 13% 또는 15% 미만의 활성이 잔존). ECM의 질환 및 상태는 예를 들어 콜라겐-매개 질환 및 상태를 포함한다. 그러한 질환 및 상태는 셀룰라이트; 듀피트렌 질환(Dupuytren's disease) 수술후 유착(surgical adhesion), 켈로이드(keloid), 비후성 반흔(hypertrophic scar) 및 함몰된 반흔(depressed scar); 페로니병(Peyronie's disease); 레더호스 섬유증; 관절 경직; 오십견(frozen shoulder) 포함; 기존의 반흔, 수술후 유착, 켈로이드, 비후성 반흔 및 함몰된 반흔 포함; 피부경화증(scleroderma); 림프부종(lymphedema) 및 교원성 대장염(collagenous colitis)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 표피하 투여는 피하 투여, 근육내 투여, 병변내 투여 및 피내(intradermal) 투여를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0015] 따라서, ECM으로 활성화가능한 기질-분해효소(AMDE) 및 활성화제를 표피하로 투여함으로써 세포외 기질(ECM)의 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 AMDE는 활성화제의 부재시 불활성이거나 부분적으로 불활성이고; ECM에 투여시 상기 활성화제는 상기 효소에 대한 활성화 조건을 제공하여, 이에 의해 AMDE는 활성이 되며, 상기 활성화 조건은 일반적으로 활성화제의 투여전에는 ECM 내에 존재하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 AMDE는 중성 pH에서 실질적으로 불활성인 효소이도록 선택된다.

[0016] 또한, 활성화가능한 기질-분해효소(AMDE) 및 활성화제를 투여함으로써 세포외 기질(ECM)의 질환 또는 상태를 치료하는 방법으로써, 여기서 상기 AMDE는 중성 pH에서 불활성이고, 상기 활성화제는 상기 AMDE가 투여시 또는 투여후 활성이도록 하는 상기 효소에 대한 산성 pH 활성화 조건을 제공하며, 상기 활성화 조건은 활성화제의 투여전에 투여 위치에 존재하지 않고; 상기 AMDE는 pH 5.5에서 실질적으로 활성인 방법이 제공된다. 상기 AMDE 및 활성화제는 피하, 근육내, 병변내, 피내, 국소, 경피, 정맥내, 경구 및 직장 투여를 포함하나 이에 제한되지 않는, 임의의 적절한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들면, 투여는 표피하 투여일 수 있다.

[0017] 또한, 활성화가능한 기질-분해효소(AMDE) 및 활성화제를 투여함으로써 세포외 기질(ECM)의 질환 또는 상태를 치료하는 방법으로써, 여기서 상기 AMDE는 활성화제의 부재시 ECM에서 불활성이며, 따라서, 상기 활성화제는 투여시 상기 AMDE가 활성이도록 하는 상기 효소에 대한 활성화 조건을 제공하고, 상기 활성화 조건은 활성화제의 투여전에 ECM 내에 존재하지 않으며, 상기 활성화제는 금속이온, 온도 및 부형제의 이온강도 또는 환원 또는 산화제 중에서 선택되는 방법이 제공된다. 상기 AMDE 및 활성화제 또는 활성화제들의 조합은 피하, 근육내, 병변내, 피내, 국소, 경피, 정맥내, 경구 및 직장 투여를 포함하나 이에 제한되지 않는, 임의의 적절한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들면, 투여는 표피하 투여일 수 있다.

[0018] 예시적인 구현예에서, 활성화가능한 기질-분해효소(AMDE) 및 활성화제를 ECM으로 투여함으로써 세포외 기질(ECM)의 질환 또는 상태를 치료하는 방법으로써, 여기서 상기 AMDE는 활성화제의 부재시 ECM에서 불활성이며, 따라서, 상기 활성화제는 ECM에 투여시 상기 AMDE가 활성이도록 하는 상기 효소에 대한 활성화 조건을

제공하고, 상기 활성화 조건은 활성화제의 투여전에 ECM 내에 존재하지 않으며, 상기 활성화제는 금속이온, 온도 및 이온강도 중에서 선택되는 방법이 제공된다. 상기 AMDE 및 활성화제는 피하, 근육내, 병변내, 피내, 국소, 경피, 정맥내, 경구 및 직장 투여를 포함하나 이에 제한되지 않는, 임의의 적절한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들면, 투여는 표피하 투여일 수 있다.

[0019] 다른 예시적인 구현예에서, 치료적으로 유효한 양의 활성화가능한 카텝신 L 및 활성화제를 ECM으로 표피하로 투여함으로써 콜라겐-매개 질환 또는 상태를 치료하는 방법으로써, 여기서 상기 활성화가능한 카텝신 L은 활성화제의 부재시 ECM에서 불활성이며, 상기 활성화제는 ECM으로 투여시 상기 활성화가능한 카텝신 L이 활성이도록 하는 상기 효소에 대한 활성화 조건을 제공하며, 상기 활성화 조건은 활성화제의 투여전에는 ECM 내에 존재하지 않으며, 상기 활성화 조건은 산성 pH인 방법이 제공된다. 예시적인 카텝신 L 폴리펩티드는 서열번호 1에 기재된 아미노산 서열, 이의 대립형질 또는 종 또는 다른 변이체를 포함하는 것들이며, 여기서 상기 변이체는 변경된 성질 또는 활성을 가지도록 변형되고, 전형적으로는 서열번호 1의 임의로 기재된 아미노산 서열과 비교하여 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 상동성을 가지거나 그 이상을 가진다.

[0020] 일반적으로, 본원의 방법에서, 시간이 경과함에 따라, 활성화제는 국소 환경에 의하여 제거되거나 또는 소멸되거나 또는 중화되며, 따라서 AMDE는 더이상 활성을 잃게 된다. 활성화 조건 및/또는 활성화제는 AMDE가 제한되거나 미리결정된 시간 동안 활성이도록 선택되거나 제조될 수 있다. 활성화제는 AMDE와 동일한 조성물 내 또는 별개의 조성물 내 제공되거나 투여될 수 있으며, 순차적으로, 동시에 또는 간헐적으로 투여될 수 있다. 예를 들면, AMDE는 투여전 또는 투여시 활성화제에 노출되며, 이에 의해 상기 효소가 투여시 활성을 가진다. 활성화 조건은 pH, 이온강도, 온도 및 금속이온을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 활성화 조건 중 pH는 예컨대 산성 pH, 예를 들면 3 내지 6.5, 또는 3.5 내지 6, 또는 3 내지 5.5, 또는 3 내지 4.5, 또는 4 내지 6, 또는 4 내지 5.5, 또는 4.5 내지 5, 또는 5 내지 6, 예를 들면 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6 또는 6.5에서 또는 대략 상기 범위의 pH이다. pH는 AMDE를 원하는 pH에서 완충액 용액과 접촉시킴으로써 얻어질 수 있다. 완충액은 2-(N-모르폴리노)에탄설폰산(MES), 아세트산, 시트르산, 말레이트, 숙시네이트, 락테이트, 글리시네이트, 시트르 인산 및 히스트딘 중에서 선택되는 산을 포함하는 것들을 포함한다. 다른 예시적인 활성 조건은 금속이온 및 온도를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예를 들면, 활성화 조건은 금속이온, 예컨대, Ca^{2+}, Zn^{2+} 또는 Mg^{2+}일 수 있다. 온도는 낮거나 또는 높은 온도일 수 있으며, 여기서 상기 효소는 투여 장소의 온도, 전형적으로 37℃에서 실질적으로 불활성이다. 따라서, 활성화 조건은 온도이며, 온도는 약 또는 20℃, 21℃, 22℃, 23℃, 24℃, 25℃, 26℃, 27℃, 28℃, 29℃, 30℃, 또는 37℃ 초과, 예컨대 40℃, 41℃, 42℃, 43℃, 44℃, 45℃, 46℃, 47℃, 48℃, 49℃, 50℃, 55℃, 60℃, 65℃, 70℃, 80℃ 및 생체내 조직 또는 세포에 손상을 주지 않는 허용되는 임의의 온도까지의 높은 온도이거나 대략 상기 온도이다.

[0021] 상기 활성의 시간적 조절은 예를 들면 완충액의 완충용량 및/또는 이의 이온강도의 선택에 의하여 달성될 수 있다. 활성을 위한 미리결정된 시간은 상기 조건들의 선택에 의해 달성될 수 있으며, 그 조건들은 당업자에게 알려진 임의의 방법에 의하거나 경험적으로 결정될 수 있다. 미리결정된 시간은 약 또는 1분 내지 수시간 미만의 범위일 수 있으며, 예컨대 약 또는 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분, 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 1시간, 2시간, 3시간 및 4시간일 수 있다.

[0022] 위에서 언급된 바와 같이, AMDE는 활성화가능하거나 또는 특별한 활성화제 또는 활성화 조건에 의해 활성화될 수 있도록 변형된, 임의의 기질분해효소일 수 있다. 본원의 방법에서 사용하기 위한 AMDE 중에는 리소좀 효소(lysosomal enzyme)가 있다. AMDE는 예를 들면 카텝신, 예를 들면 시스테인 또는 아스파르트산 프로테아제인 카텝신을 포함한다. 이들은 예를 들면 카텝신 S, 카텝신 K, 카텝신 L, 카텝신 B, 카텝신 C, 카텝신 H, 카텝신 F, 카텝신 O, 카텝신 R, 카텝신 V, 카텝신 W, 카텝신 D 및 카텝신 E를 포함한다. 상기 카텝신들의 예는 서열번호 57, 60, 1, 65, 180, 68, 71, 74, 77, 183, 186, 189, 80, 195, 90, 93 및 96에 기재된 아미노산 서열을 갖는 카텝신, 또는 서열번호 57, 60, 1, 65, 180, 68, 71, 74, 77, 183, 186, 189, 80, 195, 90, 93 및 96 중 어느 것의 대립형질 또는 종 변이체 또는 다른 변이체로부터 선택되는 임의의 것이다. 다른 변이체는 예를 들면 변경된 성질, 예컨대, 안정성, 또는 활성, 예컨대 기질 특이성을 가지도록 변형된 효소를 포함한다. 변이체는, 예를 들면 서열번호 57, 60, 1, 65, 180, 68, 71, 74, 77, 183, 186, 189, 80, 195, 90, 93 및 96 중 어느 것에 기재된 아미노산 서열의 폴리펩티드들 중 어느 것과 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상 서열 상동성을 가질 수 있다.

[0023] 본원의 방법에서, AMDE는 투여시 임의의 하나 이상의 세포외 기질(ECM) 성분들을 절단할 수 있다. 상기 절단은

제한된 시간 동안 일어나며, 제한된 시간은 미리결정될 수 있다. 절단되는 ECM 성분들은 예를 들면 콜라겐, 엘라스틴, 피브로넥틴 및 프로테오글리칸, 예컨대 I형, II형, III,형 또는 IV형 콜라겐을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 상기 AMDE는 예컨대 방향적 진화 방법(directed evolution method) 또는 다른 방법에 의하여 변경된 성질 또는 활성, 예컨대 IV 형 콜라겐 보다 I형 콜라겐에 대한 증가된 기질 특이성을 갖도록 변형될 수 있다.

[0024] 다른 제제가 상기 활성화제 및 효소와 함께 투여될 수 있다. 상기 활성화제 및/또는 효소와 동일한 조성물 내에서 또는 별개의 조성물로써 투여될 수 있다. 투여는 동시에, 별개로 또는 간헐적으로 수행될 수 있다. 예시적인 제제는 예를 들면 다른 생물제제, 저분자 화합물, 분산제, 마취제 및 혈관수축제, 및/또는 이들의 조합 중에서 선택되는 약리 제제(pharmacologic agents)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예시적인 분산제는 히알루로산(hyaluronan) 분해 효소, 예를 들면 히알루로니다아제(hyaluronidase), 예를 들면 PH20, 예를 들면 이의 가용성 형태, 특히는 rHuPH20이 있다. 그러한 히알루로니다아제는 전형적으로 상기 효소 및 활성화제의 투여전에 투여된다. 가용성 히알루로니다아제의 예는 서열번호: 226에 기재된 아미노산 서열을 가지는 폴리펩티드를 코딩하는 핵산에 의해 코딩된 rHuPH20 이라 명명된 제품 또는 이의 대립형질 또는 종 변이체 또는 다른 변이체 또는 서열번호: 226에 기재된 아미노산 서열과 적어도 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 상동성을 가지는 상기 폴리펩티드의 변이체이다.

[0025] 다른 제제는 리도카인과 같은 마취제 및 예컨대 레보노르데프린(levonordefrin), 에피네프린 및 노르에피네프린을 포함하는 알파 아드레날린성 수용체 작용제와 같은 혈관수축제을 포함한다. 전형적으로 상기 제제는 AMDE 및 활성화제와 함께 또는 그 전에 투여된다. 따라서, 상기 기재한 바와 같이, 활성화가능한 기질-분해효소, 활성화제, 히알루로니다아제, 리도카인 및 에피네프린을 표피하로 투여함으로써 세포외 기질(ECM)의 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 AMDE는 활성화제의 부재시 ECM에서 불활성이다. 상기 효소, 히알루로니다아제, 리도카인 및 에피네프린은 리도카인이 효소에 앞서 투여됨을 전제로 동시에, 순차적으로 또는 간헐적으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 히알루로니다아제, 리도카인 및 에피네프린은 효소의 투여에 앞서 투여되거나, 히알루로니다아제, 리도카인 및 에피네프린은 단일 조성물 내에서 투여될 수 있다. 상기 AMDE 및 활성화제 및 다른 제제는 피하, 근육내, 병변내, 피내, 국소, 경피, 정맥내, 경구 및 직장 투여를 포함하나 이에 제한되지 않는, 임의의 적절한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들면, 투여는 표피하 투여일 수 있다.

[0026] 또한, 상기 방법을 수행하는데 사용될 수 있는 조성물, 용기, 조합물 및 키트를 포함한, 제품이 제공된다. 예를 들면, 2개의 구획을 포함하는 용기가 제공된다. 제1구획은 치료적으로 유효한 양의 활성화가능한 기질-분해효소(AMDE)를 포함하며, 여기서 상기 양은 단일 용량 또는 복수의 용량을 위한 것이며, 단일 용량은 ECM의 질환 또는 상태의 치료에 유효하며; 제2구획은 활성화제를 포함하고, 여기서 활성화제는 상기 효소를 활성화하는 것이다. AMDE는 예를 들면, 상기 방법에서 사용되기 위한 앞서 기술된 것들을 포함한 리소좀 효소, 예컨대, 카텝신, 칼페인 및 헤파라나제를 포함한다. 용기 내 AMDE는 예를 들면 pH 5.5에서 실질적으로 활성이며, 선택적으로는 중성 pH에서 실질적으로 불활성인 AMDE를 포함한 상기 기술된 것들이다. 활성화제는 상기 기술한 것과 같은 활성화 조건을 제공한다. 따라서, 제2구획은 pH 또는 이온강도 변화를 야기하거나 유지시키거나, 예컨대 완충액, Ca^{2+}, Zn^{2+}, Mg^{2+}와 같은 금속이온을 제공하는 조성물을 포함할 수 있다. 예시적인 완충액은 2-(N-모르폴리노)에탄설폰산(MES), 아세트산, 시트르산, 말레이트, 숙시네이트, 락테이트, 글리시네이트, 시트르 인산 및 히스트딘 중에서 선택되는 산을 포함하는 것들을 포함한다. 상기 질환 및 상태는 상기 기술된 것들을 포함한다. 용기는 또한 제1 및 제2 구획 내 성분들을 혼합하기 위한 혼합 구획을 포함할 수 있다. 예시적인 용기는 튜브, 병, 무균 용기, 예컨대 주사용 바늘이 있거나 없는 주사기를 포함할 수 있다.

[0027] AMDE 및 활성화제는 단일 또는 복수 용량 투여를 위한 양으로 제공된다. 용기 내 AMDE는 약 또는 10㎍ 내지 100mg, 50㎍ 내지 75mg, 100㎍ 내지 50mg, 250㎍ 내지 25mg, 500㎍ 내지 10mg, 1mg 내지 5mg, 또는 2mg 내지 4mg 인 양으로 제공될 수 있다. 이는 결정화 형태 또는 동결건조 형태와 같은 고체로서, 또는 용액 또는 현탁액, 겔 또는 다른 적절한 형태와 같은 액체 형태로서 제공될 수 있다. 용기 내 액체의 총 부피는 예를 들면 약 또는 1 내지 100ml, 1 내지 50ml, 10 내지 50ml, 10 내지 30ml, 1 내지 20ml, 및 1 내지 10ml 일 수 있다.

[0028] 예시적인 구현예에서, 2 이상의 구획을 가지는 용기가 제공되며, 여기서 제1구획은 치료적으로 유효한 양의 활성화가능한 카텝신 L을 포함하며, 그 양은 세포외 기질(ECM)의 질환 또는 상태의 치료에 유효하며; 제2구획은 카텝신 L을 활성화하는 것인 산성 완충액를 포함한다. 상기 질환 및 상태는 상기 치료방법을 위해 위에서 기술된 것들이다. 활성화제는 완충액에 의해 제공되는 pH 일 수 있으며, 특히는 산성 완충액은 pH 4.0 내지 5.0, 특히는 4.5 내지 6, 더욱 특히는, 4.0, 4.5, 5, 5.5 또는 6 의 범위이거나 대략 위 범위를 가진다. 예시적인 완충

액은 2-(N-모르폴리노)에탄설폰산(MES), 아세트산, 시트르산, 숙신산, 락트산, 말레산, 글리신-염화수소산, 시트르 인산 및 히스트딘과 같은 산을 포함하는 산성 완충액이다. 예시적인 카텝신 L 폴리펩티드는 서열번호: 1에 기재된 아미노산 서열, 이의 대립형질, 종 또는 다른 변이체를 포함하는 것들이고, 여기서 상기 변이체는 변경된 성질 또는 활성을 가지도록 변형되고, 전형적으로 서열번호 1의 어느 곳에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 또는 그 이상의 서열 상동성을 가진다. 활성화가능한 카텝신 L은 특히는 2개-사슬 또는 단일-사슬 형태인 활성화된 성숙한 형태의 동결건조 분말 형태로 제공될 수 있다. 용기 내 활성화가능한 카텝신 L의 양은 상기 특정 질환 또는 상태의 치료를 위하여 치료적으로 유효한 것이며, 예를 들면, 약 또는 10㎍로부터 또는 100mg 까지, 50㎍ 내지 75mg, 100㎍ 내지 50mg, 250㎍ 내지 25mg, 500㎍ 내지 10mg, 1mg 내지 5mg 및 2mg 내지 4mg의 범위일 수 있다. 상기 특정 량은 특정 질환 또는 상태에 따를 수 있으며, 필요한 경우, 경험적으로 결정될 수 있다. 카텝신 L은 고체 예컨대 동결건조 분말, 페이스트 또는 액체 예컨대 현탁액, 분산액 또는 용액으로써 제공될 수 있다. 용기 내 부피는 카텝신 L의 양 및 의도된 경로 및/또는 투여 장소에 적절할 수 있다. 예를 들면, 전형적인 용기 내 부피는 약 또는 1 내지 100ml, 1 내지 50ml, 10 내지 50ml, 10 내지 30ml, 1 내지 20ml 또는 1 내지 10ml이다.

[0029] 또한, 상기 기술된 용기(들) 및 다른 약리학적으로 유효한 제제를 포함하는 하나 이상의 추가적 용기를 포함하는 조합물을 제공한다. 상기 제제는 생물제제, 저분자 화합물, 분산제, 마취제 및 혈관수축제 및 이들의 조합 중에서 선택될 수 있다. 이들 제제는 상기 방법에 관련된 상기 기술된 것과 같은 제제와 양을 포함한다. 예를 들면, 추가적인 용기는 히알루로니다아제, 예컨대 rHuPH20을 포함할 수 있다. 양은 예를 들면 약/또는: 10유닛 내지 500,000유닛, 100유닛 내지 100,000유닛, 500유닛 내지 50,000유닛, 1000유닛 내지 10,000유닛, 5000유닛 내지 7500유닛, 5000유닛 내지 50,000유닛, 또는 1,000유닛 내지 10,000유닛일 수 있다. 다른 용기는 마취제, 예컨대 리도카인을 예를 들어 약 또는 10mg 내지 1000mg, 100mg 내지 500mg, 200mg 내지 400mg, 20mg 내지 60mg, 또는 30mg 내지 50mg 의 양으로, 및/또는 혈관수축제, 예컨대 레보노르데프린, 에피네프린 또는 노르에피네프린을 포함한 알파 아드레날린성 수용체 작용제를 투여 장소 및 지역에서 혈관수축을 실행할 수 있는 양으로 포함할 수 있다. 상기 양은 예를 들면 에피네프린 또는 다른 혈관수축제, 약 또는 10㎍ 내지 5mg, 50㎍ 내지 1mg, 50㎍ 내지 500㎍, 50㎍ 내지 250㎍, 100㎍ 내지 500㎍, 200㎍ 내지 400㎍, 1mg 내지 5mg 또는 2mg 내지 4mg 이다. 상기 추가적인 약리학적으로 유효한 제제의 각각은 한 용기 내에 임의의 조합으로 혼합되거나, 단일 용기 내에 제공될 수 있다. 이들은 카텝신 L을 위한 상기 예시되고 기재된 것과 같은 액체 또는 고체로서 제공될 수 있다.

[0030] 예시적인 구현예에서, 상기 조합물은 AMDE 및 활성화제를 포함할 수 있고, 상기 용기는 적어도 2개의 약리학적으로 유효한 제제를 포함할 수 있으며, 여기서 상기 약리학적 제제는 서로 분리된 별개의 조성물로써 제공되거나 또는 동일한 조성물 내에 동일한 용기내에 제공된다. 예를 들면, 상기 추가적인 용기는 히알루로니다아제, 리도카인 및 에피네프린의 하나 이상을 포함할 수 있다. 상기 추가적인 용기는 바늘이 있거나 없는 주사기의 형태일 수 있다. 상기 추가적인 용기(들) 내 전체 부피는 약 또는 1 내지 100ml, 1 내지 50ml, 10 내지 50ml, 10 내지 30ml, 1 내지 20ml, 또는 1 내지 10ml이다.

[0031] 예시적인 구현예에서, 상기 조합물은 카텝신 L 및 히알루로니다아제, 예컨대 rHuPH20을 포함한다. 이들은 별개의 조성물로써 제공될 수 있거나, 한 용기 내 단일 조성물 내에 존재한다. 상기 조합물은 카텝신 L을 활성화시키는 산성 완충액을 포함한다. 상기 완충액은 별개의 용기 내에 제공되거나 상기 카텝신 L 및 히알루로니다아제 중 어느 하나 또는 둘다와 혼합되어 제공될 수 있다.

[0032] 또한 산성 완충액과 동시에 또는 순차적으로 투여시 ECM-매개 질환 또는 상태의 치료에 유효한 양의 카텝신 L을 포함하는 약학적 조성물로써, 상기 조성물은 단일 용량 투약을 위해 제형화되고; 상기 완충액은 카텝신 L을 활성화하는 pH를 가지는 조성물이 제공된다. 상기 카텝신 L의 양은 상기 특정 질환 또는 상태에 대하여 유효한 것이며, 예를 들면, 약 또는 10㎍ 내지 100mg, 50㎍ 내지 75mg, 100㎍ 내지 50mg, 250㎍ 내지 25mg, 500㎍ 내지 10mg, 1mg 내지 5mg, 또는 2mg 내지 4mg 이다. 상기 조성물은 리도카인, 에피네프린 및 히알루로니다아제의 하나 이상을 추가로 포함한다.

[0033] 상기 용기 및/또는 조합물 및 조성물은 키트로서 포장될 수 있다. 상기 키트는 용기 및/또는 조합물 및 선택적으로 본원에서 제공되는 방법에 사용하기 위한 추가적인 시약, 본원에서 제공되는, 바이알, 튜브, 주사기 및 바늘과 같은 투약장치 및/또는 상기 사용을 위한 사용설명서를 포함한다.

발명의 효과

[0034] 본 발명의 방법 및 조합물은 세포외 기질(ECM)로 투여시 기질-분해효소의 일시적인 생체내 활성화를 허용한다.

제어된 활동 지속시간을 갖는 기질-분해효소는 하나 이상의 ECM 성분들의 증가된 침착 또는 축적에 의해 특징지어지는 ECM-매개 질환 또는 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0035] **도1 내지 7:** 도1 내지 7은 프로펩티드, 촉매작용 도메인, 링커 도메인, 헤모펙신 도메인 1-4, 피브로넥틴 II형 반복, 염기성 지역, 시스테인 스위치, 칼슘(Ca) 결합 위치 I 및 II, 및 아연 결합 위치를 지시하는 자이모겐 MMP들의 배열이다. 상기 배열은 MMP-1(서열번호:327), MMP-8(서열번호:101의 아미노산 21-467), MMP-13(서열번호:104의 아미노산 20-471), MMP-18(서열번호:107의 아미노산 18-467), MMP-2(서열번호:110의 아미노산 30-660), MMP-9(서열번호:113의 아미노산 20-707), MMP-3(서열번호:116의 아미노산 18-477), MMP-10(서열번호:119의 아미노산 18-476), MMP-11(서열번호:122의 아미노산 32-488), MMP-7(서열번호:125의 아미노산 18-267), MMP-26(서열번호:128의 아미노산 18-261), MMP-12(서열번호:131의 아미노산 17-470), 및 MMP-19(서열번호:146의 아미노산 19-508)을 포함한 자이모겐 MMP들을 포함한다. "*"는 그 컬럼의 잔기들 또는 뉴클레오티드들이 상기 배열 내에서 모든 서열들에서 동일한 것을 의미하고, ":"은 보존적 치환이 관찰된 것을 의미하고, "."는 반-보존적 치환이 관찰되는 것을 의미한다.

도8 내지 11: 도8 내지 11은 예시적인 보존적(conserved) 및 보전적(conservative) 아미노산 잔기들을 지시하는, 예시적인 MMP들의 촉매작용 도메인의 배열이다. 다른 보존적 및 보전적 아미노산 잔기들이 MMP들 간에 존재하는 것으로 이해된다. 따라서, 본 도면 및 잔기들의 확인은 MMP들 간에 상응하는 잔기들을 한정하는 의도는 아니다. 예시적인 MMP들은 MMP-1(서열번호:327의 아미노산 81-242), MMP-8(서열번호:101의 아미노산 101-242), MMP-13(서열번호:104의 아미노산 104-248), MMP-18(서열번호:107의 아미노산 100-246), MMP-2(서열번호:110의 아미노산 110-417), MMP-9(서열번호:113의 아미노산 94-425), MMP-3(서열번호:116의 아미노산 100-247), MMP-10(서열번호:119의 아미노산 99-246), MMP-11(서열번호:122의 아미노산 98-228), MMP-7(서열번호:125의 아미노산 95-242), MMP-26(서열번호:128의 아미노산 90-236), MMP-12(서열번호:131의 아미노산 106-247), 및 MMP-19(서열번호:146의 아미노산 98-239)를 포함한다. 예시적인 보존적 및 보전적인 치환이 강조되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] **상세한 설명**

[0037] **개요**

[0038] **A. 정의**

[0039] **B. 세포외 기질**

[0040] **1. ECM의 성분**

[0041] **a. 콜라겐**

[0042] **b. 엘라스틴**

[0043] **c. 피브로넥틴**

[0044] **d. 글리코사미노글리칸(GAG)**

[0045] **i. 프로테오글리칸**

[0046] **ii. 히알루론산**

[0047] **2. 피부의 조직학**

[0048] **a. 표피**

[0049] **b. 진피**

[0050] **c. 피하조직**

[0051] **3. ECM의 질환**

[0052] **C. 기질-분해효소**

[0053] 1. 효소 활성화

[0054] a. 세린 프로테아제

[0055] b. 시스테인 프로테아제

[0056] i. 카텝신

[0057] 카텝신 L

[0058] * ii. 칼페인

[0059] c. 아스파르트산 프로테아제

[0060] d. 메탈로프로테아제

[0061] e. 헤파라나제

[0062] D. 활성화가능한 기질-분해효소(AMDE)

[0063] 1. 활성화 조성 및 활성화가능한 기질-분해효소의 활성화 방법

[0064] a. 활성화 조건 - 산성 pH

[0065] b. 활성화 조건 - 금속 양이온 농도

[0066] c. 활성화 조건 - 환원제

[0067] d. 활성화 조건 - 온도

[0068] i. 온도-민감성 기질 메탈로프로테아제

[0069] 1) 예시적인 tsMMP-1 변형

[0070] 2) 조합

[0071] 3) 추가적 변형

[0072] 4) 다른 MMP들

[0073] 2. 기질-분해효소 및 활성화제의 조합

[0074] E. 기질-분해효소를 코딩하는 핵산 및 이의 폴리펩티드 제조 방법

[0075] 1. 벡터 및 세포

[0076] 2. 발현

[0077] a. 원핵세포

[0078] b. 효모세포

[0079] c. 곤충세포

[0080] d. 포유동물 세포

[0081] e. 식물

[0082] 3. 정제 기술

[0083] F. 활성화가능한 기질-분해효소의 제조, 제형화 및 투여

[0084] 1. 주사가능물질, 용액 및 에멀젼

[0085] 동결건조 분말

[0086] 2. 국소 투여

[0087] 3. 다른 투여경로를 위한 조성물

[0088] 4. 조합 치료법

[0089] a. 히알루로난 분해효소

[0090] i. 히알루로니다아제

[0091] 1) 포유동물-형 히알루로니다아제

[0092] 2) 박테리아 히알루로니다아제

[0093] 3) 거머리, 다른 기생동물 및 갑각류 유래 히알루로니다아제

[0094] ii. 다른 히알루로난 분해 효소

[0095] iii. 가용성 히알루로난 분해 효소

[0096] 1) 가용성 인간 PH20

[0097] 2) rHuPH20

[0098] iv. 약동학적 성질을 개선하기 위한 히알루로난 분해효소의 변형

[0099] G. 활성화가능한 기질-분해효소의 포장 및 제조품

[0100] 1. 단일 챔버 장치

[0101] 2. 이중 챔버 장치

[0102] 3. 키트

[0103] H. 기질-분해효소의 활성 평가 방법

[0104] 1. 효소적 활성 평가 방법

[0105] 2. ECM 분해 평가 방법

[0106] a. 시험관내 시험

[0107] b. 생체내 시험

[0108] c. 비인간 동물 모델

[0109] I. 예시적인 ECM의 질환 또는 결함의 치료 방법

[0110] 콜라겐-매개 질환 또는 상태

[0111] a. 셀룰라이트

[0112] b. 듀피트렌 질환

[0113] c. 페로니병

[0114] d. 레더호스 섬유증

[0115] e. 관절 경직

[0116] f. 기존의 반흔

[0117] i. 수술후 유착

[0118] ii. 켈로이드

[0119] iii. 비후성 반흔

[0120] iv. 함몰된 반흔

[0121] g. 피부경화증

[0122] h. 림프부종

[0123] i. 교원성 대장염

[0124] **J. 실시예**

[0125] **A. 정의**

[0126] 달리 정의된 바 없다면, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야에서 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 같은 의미를 가진다. 본원의 전체 개시를 통해 언급되는 모든 특허, 특허출원, 공개된 출원 및 공보, Genbank 서열, 데이터베이스, 웹사이트 및 다른 출판물은, 달리 알려진 바 없다면, 그 전체가 참조로써 삽입된다. 본원에서 용어들에 대한 복수의 정의가 존재하는 경우, 본 섹션의 것들이 우세한다. URL 또는 다른 그러한 식별자 또는 주소로 참조된 경우, 그러한 식별자는 바뀔 수 있으며, 인터넷 상의 특정 정보는 변화될 수 있으나, 동등한 정보가 인터넷을 검색하여 발견될 수 있다. 여기의 참조는 그 이용가능성 및 상기 정보의 공공의 전파를 증명한다.

[0127] 본원에서 사용된 바와 같이, 세포외 기질(ECM)은 특정화된 조직 및 기관의 세포들을 둘러싸고, 이들의 구조적 지지체를 제공하는 복잡한 그물망(meshwork) 구조물을 나타낸다. ECM은 콜라겐 및 엘라스틴과 같은 구조 단백질; 피브로넥틴과 같은 특수 단백질; 및 프로테오글리칸으로 이루어져 있다. 정확한 생화학적 조성은 조직과 조직 간에 다양하다. 예를 들면, 피부에서 이는 ECM을 포함하는 진피층이다. "간질(interstitium)"이란 언급은 ECM을 나타내기 위하여 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0128] 본원에서 사용된 바와 같이, ECM의 성분은 결합 조직의 세포에 의해 만들어지고, 간질로 분비되는 임의의 물질을 나타낸다. 본원의 목적을 위하여, ECM 성분이라는 언급은 단백질 및 당단백질을 나타내며, 다른 세포 성분 또는 다른 ECM 성분을 나타내지는 않는다. 예시적인 ECM 성분은 콜라겐, 피브로넥틴, 엘라스틴 및 프로테오글리칸을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0129] 본원에서 사용된 바와 같이, 기질분해효소는 하나 이상의 ECM 성분을 분해하는 임의의 효소를 나타낸다. 기질-분해효소는 공유 펩티드 결합의 가수분해를 촉매하는 효소인 프로테아제를 포함한다. 기질-분해효소는 당해 기술분야의 당업자에게 알려진 임의의 것, 예컨대, 본원에 기재된 임의의 것(예를 들어, 표3 참조), 이들의 대립형질 또는 종 변이체 또는 다른 변이체를 포함한다.

[0130] 본원에서 사용된 바와 같이, 기질 메탈로프로테아제(MMP)는 활성을 위해 필요한 활성 위치 Zn^{2+} 를 포함하는 아연-종속적 엔도펩티다아제인 기질분해효소의 한 종류이다. MMP는 콜라겐, 피브로넥틴, 엘라스틴 및 프로테오글리칸을 포함하나 이에 제한되지 않는 ECM 성분을 분해하는 효소를 포함한다. MMP는 일반적으로 프로펩티드, 촉매작용 도메인, 프롤린 링커 및 헤모펙신(또한 헤모펙신-유사 C-말단이라 불림) 도메인을 포함한다. 일부 MMP들은 추가적인 도메인을 포함한다. 예시적인 MMP는 표 5에 기재되어 있다. MMP에 대한 언급은 모든 형태, 예를 들면, (시그널 서열을 포함하는) 전구체 형태, (프로펩티드를 포함하는) 프로엔자임 형태, 프로세싱된 활성 형태, 및 하나 이상의 도메인을 결여한 이들의 형태를 포함한다. 예시적인 MMP의 도메인들은 도 1 내지 7 에서 확인된다. MMP는 또한 이들의 대립형질 또는 종 변이체 또는 다른 변이체들을 포함한다.

[0131] 본원에서 사용되는 바와 같이, 변형된 기질-분해효소 (또는 기질-분해효소의 변이체)는 야생형 효소와 비교하여 1차 서열에 하나 이상의 변형을 가지는 효소를 나타낸다. 상기 하나 이상의 돌연변이는 하나 이상의 아미노산 교체(치환), 삽입, 결실 및 이들의 임의의 조합일 수 있다. 변형된 효소는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 또는 그 이상의 변형된 위치를 가지는 것들을 포함한다. 변형된 효소는 야생형 효소의 활성을 유지하나, 변경된 기질 특이성 또는 안정성을 가질 수 있다. 변형된 효소는 전형적으로 야생형 효소의 상응하는 아미노산 서열에 대해 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 서열 상동성을 가진다.

[0132] 본원에서 사용되는 바와 같이, 리소좀 효소는 그의 분해 기능이 산성 pH에서 최적인 효소를 나타낸다. 낮은 pH의 필요에 의하여, 상기 효소들은 일반적으로 세포의 리소좀 내에 존재한다. 리소좀 효소는 카텝신 S, K, L, B, C, H, F, O, R, V, D 및 E 를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 리소좀 효소의 예는 서열번호 56, 59, 62, 64, 179, 67, 70, 73, 76, 182, 185, 188, 79, 194, 89, 92 및 95 에 기재된 전구체 형태 및 서열번호 57, 60, 1, 65, 180, 68, 71, 74, 77, 183, 186, 189, 80, 195, 90, 93 및 96에 기재된 이들의 성숙한 형태 또는 이들의 대립형질 변이체 또는 종 변이체 또는 다른 변이체를 포함한다. 다른 리소좀 효소는 리소좀 산성 리파아제(lysosomal acid lipase), 위 리파아제(gastric lipase), 담즙산염-활성화 리파아제(서열번호:196 내지 207 중 어느 것에 기재된, 이들의 성숙한 형태를 포함하는, 아미노산 서열을 코딩하는 핵산서열)를 포함하나, 이에 제

한되지 않는다.

[0133] 본원에서 사용되는 바와 같이, "온도 민감성(ts) 돌연변이체 또는 돌연변이" 또는 "온도 민감성을 수여하는 변이체 또는 변형"은 비-허용 온도라 불리는 어떤 온도와 비교하여 허용 온도라 불리는 다른 온도에서 더 높은 효소 활성을 나타내도록 변형된 폴리펩티드를 나타낸다. 일반적으로, 온도-민감성 돌연변이체는 더 높은 온도 보다 더 낮은 온도에서 더 높은 효소 활성을 나타낸다.

[0134] 본원에서 사용되는 바와 같이, 허용 온도는 폴리펩티드가 비허용 온도라 불리는 제2의 온도에서보다 더 높은 효소 활성을 나타내는 온도이다. 따라서, 본원에서 제공되는 변형된 효소는 한 온도에서 다른 온도에서보다 더 높은, 상이한 온도에서 상이한 활성을 나타낸다. 폴리펩티드가 더욱 높은 활성을 나타내는 온도가 허용 온도이다.

[0135] 본원에서 사용되는 바와 같이, 비허용 온도는 폴리펩티드가 허용 온도 보다 더 낮은 효소 활성을 나타내고, 변형되지 않은 효소와 비교하여 감소된 활성을 나타내는 온도이다. 본원에서 제공되는 온도-민감성 돌연변이체는 허용 온도 활성의 약 또는 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 내지 100% 미만까지의 효소 활성을 비허용 온도에서 나타낸다. 본원에서 제공되는 온도 민감성 돌연변이체는 또한 비허용 온도에서 변형되지 않은 효소(예를 들면, 야생형 효소)와 비교하여 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 내지 100% 미만까지의 활성을 비허용 온도에서 나타낸다.

[0136] 본원에서 사용되는 바와 같이, 비허용 온도와 비교한 허용 온도에서의 효소 활성의 비율은 허용 및 비허용 온도에서 효소 활성의 관계를 나타낸다. 이는 허용 온도에서 활성을 비허용 온도에서 활성으로 나눈 몫으로 표현된다.

[0137] 본원에서 사용되는 바와 같이, 생리학적 온도는 체내에서 유지되는 온도 조건을 나타내며, 약 37℃이며, 예를 들면 약 또는 34℃, 35℃, 36℃, 37℃, 38℃ 또는 39℃이다. 인체 온도의 정상 범위는 대사속도, 특정 기관 및 다른 요인들과 같은 요인에 따라 변한다. 본원의 목적을 위하여, 생리학적 온도는 정상 실내 온도(예를 들면, 22.7℃ 내지 24.4℃)에서 유지되는 방안에 실내에 있는 단식하지 않은, 편안하게 입은 대상에 대해 존재하는 온도이다.

[0138] 본원에서 사용되는 바와 같이, "가역적인"은 허용 온도에서 효소의 활성이 비허용 온도에 노출되고 허용 온도에 재노출시 회복되거나 또는 부분적으로 회복될 수 있는 변형된 효소를 나타낸다. 따라서, 일단 비허용 온도에 노출되면 가역적인 효소의 활성은 허용 조건에만 노출된 효소의 활성과 비교하여 동일하거나 상당히 유지되며, 비허용 온도에만 노출된 효소의 활성보다는 더 크다. 예를 들면, 비허용 조건으로부터 허용 조건으로 복귀시 가역적인 효소는 비허용 온도에만 노출된 효소의 활성의 약 또는 120%, 125%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 200% 또는 그 이상을 나타내며, 허용 온도에만 노출된 효소의 활성을 유지한다.

[0139] 본원에서 사용된 바와 같이, "비가역적" 또는 "불가역적"은 비허용 온도에 노출되고 허용 온도에 재노출시 효소의 허용 온도에서 효소 활성이 회복되지 않는 변형된 효소를 나타낸다. 따라서, 일단 비허용 온도에 노출되면 비가역적인 효소의 활성은 허용 온도에만 노출된 효소의 활성 미만이고, 또한 비허용 조건에만 노출된 효소의 활성 미만이거나, 또는 그와 동일하거나 실질적으로 동일하다. 예를 들면, 허용 조건으로 복귀시, 비가역적인 효소는 비허용 온도에서 활성 약 또는 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 105%, 110%, 115%, 또는 120% 및 오직 허용 온도에만 노출된 효소의 활성에서 활성의 100% 미만을 나타낸다.

[0140] 본원에서 사용되는 바와 같이, 도메인은 구조적으로 및/또는 기능적으로 구별할 수 있거나 또는 정의할 수 있는 폴리펩티드의 부분(3개 이상, 일반적으로 5 또는 7 이상의 아미노산의 서열)을 나타낸다. 예를 들면, 도메인은 1개 이상의 구조적 모티프(예를 들면, 루프 지역으로 연결된 알파 헬릭스 및/또는 베타 스트랜드의 조합)로 이루어진 단백질 내 독립적으로 폴딩된 구조를 형성할 수 있거나/있고 기능적 활성, 예컨대 키나아제 활성에 의하여 인식되는 것들을 포함한다. 단백질은 하나 또는 하나 초과의 구별되는 도메인을 가질 수 있다. 예를 들면, 도메인은 관련 족 구성원(family member)에 대한 그안의 서열 상동성, 예를 들면, 세포외 도메인을 정의하는 상동성 및 모티프에 의하여 식별되거나, 정의되거나, 구별될 수 있다. 다른 예에서, 도메인은 그 기능, 예를 들면, 키나아제 활성, 또는 생물분자와 상호작용하는 능력, 예컨대 DNA 결합, 리간드 결합 및 이량체화와 같은 효소 활성에 의하여 구별될 수 있다. 도메인은 독립적으로 또는 다른 분자에 융합되어 예컨대, 단백질 가수분해 활성 또는 리간드 결합과 같은 활성을 달성할 수 있도록 독립적으로 기능 또는 활성을 나타낼 수 있다. 도메인은 아미노산의 선형 서열 또는 폴리펩티드 유래 아미노산의 비선형 서열일 수 있다. 많은 폴리펩티드들은 복수의 도메인을 포함한다. 예를 들어, MMP들의 도메인 구조가 도 1 내지 7 에 나타나 있다. 당업자는 도메인들에

익숙하고, 구조적 및/또는 기능적 상동성에 의하여 이들을 다른 그러한 도메인과 식별할 수 있다.

[0141] 본원에서 사용되는 바와 같이, 촉매작용 도메인은 촉매적 또는 효소적 기능을 나타내는 폴리펩티드의 임의의 부분을 나타낸다. 상기 도메인 또는 지역은 일반적으로 기질과 상호작용하여 그의 촉매작용을 일으킨다. MMP의 경우, 촉매작용 도메인은 아연 결합 모티프를 포함하고, 이는 3개의 히스티딘 잔기에 의해 결합된 Zn^{2+} 이온을 포함하고, 보존된 서열 HExxHxxGxxH에 의해 나타내어진다.

[0142] 본원에서 사용되는 바와 같이, 프롤린 리치 링커(또한 힌지 지역이라고 불림)는 결정가능한 기능을 갖지 않는 유연성 있는 힌지 또는 링커 지역을 나타낸다. 상기 지역은 전형적으로 도메인들 또는 지역들 사이에서 발견되며, 폴리펩티드의 유연성에 기여한다.

[0143] 본원에서 사용되는 바와 같이, 헤모펙신 결합 도메인(hemopexin binding domain) 또는 헤모펙신-유사 C-말단 도메인(haemopexin-like C-terminal domain)은 MMP의 C-말단 지역을 나타낸다. 이는 4개 잎의 β-프로펠라 구조이며, 이는 단백질-단백질 상호작용에 관여한다. 예를 들면, MMP의 헤모펙신 결합 도메인은 다양한 기질과 상호작용하며, 또한 억제제, 예를 들면 메탈로프로테아제의 조직 저해제(tissue inhibitor of metalloprotease: TIMP)와 상호작용한다.

[0144] 본원에서 사용되는 바와 같이, "필수적으로 이루어진" 또는 폴리펩티드가 특정 도메인, 예를 들면 촉매작용 도메인으로 필수적으로 이루어져 있다는 기재는 폴리펩티드의 오직 MMP 부분만이 상기 도메인 또는 이의 촉매적으로 활성인 부분이라는 것을 의미한다. 폴리펩티드는, 예컨대 다른 폴리펩티드 내로 삽입 또는 그에 결합에 의해, 전형적으로 적어도 3, 4, 5, 6 또는 그 이상의, 추가적인 아미노산의 비-MMP-유래 서열을 임의적으로 포함할 수 있다.

[0145] 본원에서 사용되는 바와 같이, "자이모겐"은 불활성 전구체이며, 활성이 되기 위하여 어떤 변화, 예컨대, 폴리펩티드의 단백질가수분해(proteolysis)를 필요로 하는 효소를 나타낸다. 일부 자이모겐은 또한 예를 들어 활성화를 위하여 pH, 이온강도, 금속이온 또는 온도, 그러나 이에 제한되지 않는 보조인자(cofactor)의 추가를 필요로 한다. 자이모겐은 효소의 프로엔자임(proenzyme) 형태를 포함한다. 따라서, 자이모겐은 일반적으로 불활성이고, 추가적인 보조인자의 존재 또는 부재하 자이모겐으로부터 프로리전(proregion)의 촉매적 또는 자가촉매적 절단에 의하여 성숙한 폴리펩티드로 전환될 수 있다.

[0146] 본원에서 사용되는 바와 같이, 프로세그먼트(prosegment) 또는 프로리전(proregion)은 성숙한 단백질을 생산하기 위해 절단되는 지역 또는 조각을 나타낸다. 이는 촉매 기구를 차폐함으로써 효소 활성을 억제하는 기능을 하는 조각을 포함할 수 있다. 프로리전은 성숙한 폴리펩티드의 아미노 말단에 위치한 아미노산 서열이며, 몇 아미노산 정도로 작을 수 있으며, 복수도메인 구조일 수 있다.

[0147] 본원에서 사용되는 바와 같이, 활성화 서열은 활성인 프로테아제를 형성하기 위한 활성화 절단 또는 성숙화 절단을 위해 요구되는 위치인 자이모겐 내 아미노산 서열을 나타낸다. 활성화 서열의 절단은 자가촉매적으로 또는 활성화 파트너에 의하여 촉매될 수 있다.

[0148] 활성화 절단은 활성을 위해 요구되는 구조적 변화가 일어나는 성숙화 절단의 한 종류이다. 활성화는 프로테아제의 다중-사슬 형태, 예를 들면, 2개-사슬 형태의 생산을 초래한다. 일부 예에서, 프로테아제의 단일 사슬 형태는 단일 사슬로써 단백질 가수분해 활성을 나타낼 수 있다.

[0149] 본원에서 사용된 바와 같이, 보조인자(cofactor)는 효소의 활성을 위해 요구되는 조건 또는 인자를 나타낸다. 보조인자는 효소적 활성을 위해 필요한 임의의 것을 포함한다. 보조인자의 예로 pH, 이온강도, 금속이온 또는 온도를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 효소의 생체내 투여와 관련하여, 보조인자는 내인성 존재 인자 및 외인성 제공 인자를 포함한다.

[0150] 본원에서 사용된 바와 같이, 활성화 조건은 효소의 활성을 위해 요구되는 임의의 물리적 조건 또는 조건들의 조합을 나타낸다. 본원의 목적을 위하여, 활성화가능한 기질-분해효소(AMDE)를 위한 활성화 조건은 효소의 활성화를 위해 요구되는 양(즉, 양, 정도, 수준 또는 다른 물리적 치수)으로 투여 위치에 존재하지 않는, 예를 들면 세포외 기질에는 존재하지 않는 것들을 포함한다. 활성화 조건의 예는 pH, 금속이온, 환원 또는 산화제, 온도 및 이온강도를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예를 들면, 낮은 pH 의 조건에서 활성이나, 중성 pH 에서 불활성인 리소좀 기질-분해효소의 경우, 상기 불활성 효소의 산성 pH 인 활성화 조건에의 노출은 상기 효소의 활성화를 초래한다. 활성화 조건은 효소의 투여 위치에는 존재하지 아니하나 외인성으로 첨가되어야 한다는 사실에

의하여, 상기 활성화 조건은 시간 경과에 따라 소멸하거나/하고 중화되어 상기 활성화 조건은 더이상 효소를 활성화하도록 존재하지 않는다. 따라서, 상기 효소는 투여시 제한되거나, 미리결정된 시간동안 활성일 것이다.

[0151] 본원에서 사용된 바와 같이, 활성화제는 활성화가능한 기질-분해효소를 위한 활성화 조건을 제공하는 임의의 조성물을 나타낸다. 활성화제의 예는 pH 완충액, 냉각된 완충액, 또는 칼슘 완충액을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0152] 본원에서 사용되는 바와 같이, "활성화가능한 기질-분해효소(AMDE)"는 활성이기 위한 활성화 조건을 필요로 하는 기질분해효소를 나타낸다. 본원의 목적을 위하여, 예를 들면, AMDE는 AMDE의 투여 전에, 함께 또는 이어서 활성화제에 노출되지 않았다면 ECM에서 실질적으로 불활성이며, 이에 의하여 효소를 위한 활성화 조건을 제공한다. 따라서, 활성화가능한 효소의 활성화는 생체내 장소 또는 위치에서 상기 효소가 활성인 동안인 시간의 기간이 활성화 조건의 소멸 및/또는 중화의 결과로써 미리 결정되거나/되고 조절(즉, 시간적으로 제어할 수 있거나, 또는 시간-조절)될 수 있도록 외인성 조건에 의해 조절된다. 따라서, 활성화 조건에의 노출에 의하여, 상기 효소는 ECM 내에서 제한된 시간 동안 및/또는 제한된 정도로 활성을 나타낸다. 활성화의 정도 및 시간은 활성화제 또는 활성화 조건의 선택에 의하여 제어될 수 있고, 미리결정될 시간 동안일 수 있다. 예를 들면, 리소좀 효소, 예컨대, 카텝신 L은 그것이 산성 완충 용액에 의해 제공되는 것과 같은 활성화 조건인 pH에 노출됨으로써 활성화될 수 있다는 점에서 활성화가능하다. 활성화된 효소를 ECM의 중성 pH 환경으로 투여시, 상기 pH 환경은 산성 완충액의 완충용량에 기초하여 미리결정된 시간의 기간 내에 중성을 회복하여 효소는 불활성이 될 것이다.

[0153] 본원에서 사용되는 바와 같이, "활성화제의 양"은 활성화제의 양, 정도 또는 수준을 나타낸다. 활성화제의 양은 농도 또는 절대적인 양, 또는 특정 온도 또는 pH일 수 있다. 본원의 목적을 위하여, 활성화제의 양은 전형적으로 효소의 조건적 활성화를 초래하기 위해 충분한 양이다. 상기 양은 활성화의 지속시간을 변경하기 위하여 활성화가 제한되거나 미리결정된 시간 동안일 수 있도록 조정될 수 있다.

[0154] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료적으로 유효한 양" 또는 "치료적으로 유효한 복용량"은 치료적 효과를 생산하기 위해 최소한으로 충분한 제제, 화합물, 물질 또는 화합물을 포함하는 조성물을 나타낸다.

[0155] 본원에서 사용되는 바와 같이, 제한된 시간 동안 또는 제한된 지속시간 동안 활성인 효소는 시간 경과에 따라 소멸하거나/하고 중화되는 활성을 가지는 활성 효소를 나타낸다. 따라서, 활성화 조건의 부재에 의하여 효소는 불활성이 된다.

[0156] 본원에서 사용되는 바와 같이, 미리결정된 시간은 사전에 알려진 제한된 것을 의미하고 조절될 수 있다. 효소의 활성을 위해 요구되는 활성화 조건의 소멸 및/또는 중화는 적정화될 수 있으며, 따라서 활성 효소가 불활성이 되기 위해 요구되는 시간을 알 수 있다. 예를 들면, 산성 매질 내 투여되어, 중성 pH를 가지는 생체내 환경(즉, ECM)에 노출되는 산 활성화 효소는 시간 경과에 따라 점차적으로 증가되는 pH에 노출되며, 따라서, 상기 효소는 오직 제한된 시간 동안 활성을 유지하게 될 것이다. pH 증가 속도는 예를 들어 산성 완충액의 완충용량을 변화시킴으로써 조절될 수 있으며, 따라서, 활성 효소가 불활성이 되기 위해 요구되는 시간의 기간을 미리결정할 수 있다. 본원의 목적을 위하여, 효소는 약 또는 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 6분, 7분, 8분, 9분, 10분, 15분, 20분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 또는 4시간의 미리결정된 시간 동안 활성일 수 있다.

[0157] 본원에서 사용되는 바와 같이, "중성 pH에서 실질적으로 불활성인"은 효소가 중성 pH에서, 유사한 조건, 즉, 분석, 완충액, 이온강도 (pH 차이는 제외)에서 최적 pH 에서 효소의 활성의 10% 미만을 나타내는 것을 의미한다.

[0158] 본원에서 사용되는 바와 같이, "pH 5.5에서 실질적으로 활성인"은 효소가 pH 5.5에서, 유사한 조건, 즉, 분석, 완충액, 이온강도 (pH 차이는 제외)에서 최적 pH 에서 효소의 활성의 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 초과를 나타낸 것을 의미한다.

[0159] 본원에서 사용되는 바와 같이, 표피하(sub-epidermal) 투여는 피부의 가장 바깥쪽 층 아래로 효소의 전달을 초래하는 임의의 투여를 나타낸다. 표피하 투여는 피부의 바깥층에의 국소 적용을 포함하지 않는다. 표피하 투여의 예는 피하(subcutaneous), 근육내(intramuscular), 병변내(intralesional) 투여 및 피내 (intradermal) 투여 경로를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0160] 본원에서 사용되는 바와 같이, 기질은 효소에 의해 절단되는 분자를 나타낸다. 최소한, 표적 기질은 프로테아제에 의해 인식되는 절단 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함하며, 따라서 길이에 있어서 2, 3, 4, 5, 6, 또는 이상의 잔기들일 수 있다. 기질은 또한 전장 단백질, 대립형질 변이체, 이소폼(isoform), 또는 효소에 의해 절단되는 그의 임의의 부분일 수 있다. 추가적으로, 기질은 효소에 의한 기질의 절단에 영향을 주지 않는 추가적인 부위를 포함하는 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 예를 들면, 기질은 4개 아미노산 펩티드 또는 형광생성 부위

(fluorogenic moiety)에 화학적으로 연결된 전장 단백질을 포함할 수 있다.

[0161] 본원에서 사용되는 바와 같이, 절단은 하나 이상의 분해 산물을 초래하는 효소에 의한 펩티드 결합 또는 다른 결합의 파괴를 나타낸다.

[0162] 본원에서 사용되는 바와 같이, 활성은 폴리펩티드 또는 전장 (완전한) 단백질과 연관된 그의 부분의 기능적 활성 또는 활성들을 나타낸다. 기능적 활성은 생물학적 활성, 촉매적 또는 효소적 활성, 항원성(항-폴리펩티드 항체에 결합하기 위한 폴리펩티드와 결합하거나 경쟁하는 능력), 면역원성, 멀티머 생성 능력 및 폴리펩티드에 대한 수용체 또는 리간드에 특이적으로 결합하는 능력을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0163] 본원에서 사용되는 바와 같이, 효소적 활성 또는 촉매적 활성 또는 절단 활성은 선택된 기질의 단백질가수분해를 검출하는 시험관내 단백질가수분해 분석에서 평가되는 프로테아제의 활성을 나타낸다.

[0164] 본원에서 사용되는 바와 같이, 활성 효소는 효소 활성을 나타내는 효소를 나타낸다. 본원의 목적을 위하여, 활성 효소는 콜라겐과 같은 하나 이상의 ECM 성분을 절단하는 것들이다. 활성 효소는 단일 사슬 또는 2개-사슬 형태인 것들을 포함한다.

[0165] 본원에서 사용되는 바와 같이, 불활성인 효소는 실질적으로 활성(즉, 촉매 활성 또는 절단 활성)을 나타내지 않는, 예컨대, 효소의 최대 활성의 10% 미만의 활성을 나타내는 효소를 나타낸다. 효소는 그것의 구조(conformation), 그것의 활성을 위해 요구되는 활성화 조건의 부재, 또는 상기 효소가 실질적으로 불활성이도록 하는 억제제 또는 임의의 다른 조건 또는 인자 또는 형태의 존재에 의하여 불활성일 수 있다.

[0166] 본원에서 사용되는 바와 같이, 인간 단백질은 인간의 게놈에 존재하는, 그들의 모든 대립형질 변이체 및 보전적인 변이를 포함하는 핵산 분자, 예컨대, DNA에 의해 코드화되는 것이다. 변형이 인간 단백질의 야생형 또는 현저한 서열 상에 기초한다면 단백질의 변이체 또는 변형체는 인간 단백질이다.

[0167] 본원에서 사용되는 바와 같이, 히알루로난 분해효소(hyaluronan degrading enzyme)는 히알루로난 중합체(또한 히알루론산 또는 HA)의 더 작은 분자량 절편으로의 절단을 촉매하는 효소를 나타낸다. 히알루로난 분해효소의 예는 히알루로니다아제, 및 히알루로난을 탈중합하는 능력을 가지는 특정 콘드로이티나제(chondroitinase) 및 리아제(lyase)이다. 히알루로난 분해효소인 예시적인 콘드로이티나제는 콘드로이틴 ABC 리아제(또한 콘드로이티나제 ABC로 공지), 콘드로이틴 AC 리아제(또한 콘드로이틴 설페이트 리아제 또는 콘드로이틴 설페이트 엘리미나제로 공지) 및 콘드로이틴 C 리아제를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 콘드로이틴 ABC 리아제는 2개의 효소, 콘드로이틴-설페이트-ABC 엔도리아제(EC 4.2.2.20) 및 콘드로이틴-설페이트-ABC 엑소리아제(EC 4.2.2.21)를 포함한다. 예시적인 콘드로이틴-설페이트-ABC 엔도리아제 및 콘드로이틴-설페이트-ABC 엑소리아제는 *프로테우스 불가리스(Proteus vulgaris)* 및 *프라보박테리움 헤파리넘(Flavobacterium heparinum)* (상기 *프로테우스 불가리스* 콘드로이틴-설페이트-ABC 엔도리아제는 서열번호:305에 기재되어 있다; Sato 등(1994) *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 41(1):39-46). 예시적인 박테리아 유래 콘드로이티나제 AC 효소는 서열번호:308에 기재된 *프라보박테리움 헤파리넘 빅티발리스 바덴시스(Flavobacterium heparinum Victivallis vadensis)*, 및 *아르쓰로박터 아우레스켄스(Arthrobacter aurescens* (Tkalec 등(2000) *Applied and Environmental Microbiology* 66(1):29-35; Ernst 등(1995) *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 30(5):387-444)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예시적인 박테리아 유래 콘드로이티나제 C 효소는 *스트렙토코커스(Streptococcus)* 및 *플라보박테리움(Flavobacterium)* (Hibi 등(1989) *FEMS-Microbiol-Lett.* 48(2):121-4; Michelacci 등(1976) *J. Biol. Chem.* 251:1154-8; Tsuda 등(1999) *Eur. J. Biochem.* 262:127-133)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0168] 본원에서 사용되는 바와 같이, 히알루로니다아제는 히알루론산을 분해하는 효소를 나타낸다. 히알루로니다아제는 박테리아 히알루로니다아제(EC 4.2.99.1), 거머리, 다른 기생동물, 및 갑각류 동물 유래 히알루로니다아제(EC 3.2.1.36), 및 포유동물-형 히알루로니다아제(EC 3.2.1.35)를 포함한다. 히알루로니다아제는 또한 쥣과(murine), 개, 고양이과, 토끼, 조류, 소, 양, 돼지, 말, 어류, 개구리(ranine), 박테리아를 포함하나 이에 제한되지 않는 비-인간 기원의 어느 것, 및 거머리, 다른 기생동물 및 갑각류 유래의 어느 것을 포함한다. 예시적인 비-인간 히알루로니다아제는 서열번호:237-260에 기재된 어느 것을 포함한다. 예시적인 인간 히알루로니다아제는 HYAL1(서열번호:262), HYAL2(서열번호:263), HYAL3(서열번호:264), HYAL4(서열번호:265), 및 PH20(서열번호:232)를 포함한다. 또한 히알루로니다아제 중에 가용성 인간 PH20 및 가용성 rHuPH20을 포함한다.

[0169] 히알루로니다아제에 대한 언급은 전구체 히알루로니다아제 폴리펩티드 및 성숙한 히알루로니다아제 폴리펩티드(예컨대, 시그널 서열이 제거된 것들), 활성을 가지는 이들의 절단된 형태를 포함하며, 서열번호:232의 어느 곳에 기재된 전구체 폴리펩티드 또는 이의 성숙한 형태에 대해 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 65%, 70%, 75%,

80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 상동성을 가지는 폴리펩티드를 포함한, 대립형질 변이체 및 종 변이체, 스플라이스 변이체에 의해 코드화되는 변이체, 및 다른 변이체를 포함한다. 히알루로니다아제는 또한 화학적 또는 번역후 변형을 포함하는 것들 및 화학적 또는 번역후 변형을 포함하지 않는 것들을 포함한다. 상기 변형은 페길화(pegylation), 알부민화(albumination), 글리코실화(glycosylation), 파르네실화(farnesylation), 카르복실화(carboxylation), 히드록실화(hydroxylation), 인산화(phosphorylation) 및 다른 당업계에 알려진 폴리펩티드 변형을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0170] 본원에서 사용되는 바와 같이, 가용성 인간 PH20 또는 sHuPH20는 발현시 상기 폴리펩티드는 가용성이도록 C-말단에 글리코실포스파티딜이노시톨(GPI) 결합 부위의 전부 또는 일부를 결여한 성숙한 폴리펩티드를 포함한다. 예시적인 sHuPH20 폴리펩티드는 서열번호:226-231 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열을 가지는 성숙한 폴리펩티드를 포함한다. 상기 예시적 sHuPH20 폴리펩티드를 위한 전구체 폴리펩티드는 아미노산 시그널 서열을 포함한다. 전구체의 예는 서열번호:225에 기재되어 있으며, 이는 1-35번 아미노산 위치에 35개 아미노산 시그널 서열을 포함한다. 가용성 HuPH20 폴리펩티드는 본원에 기재된 제조 및 정제 방법 동안 또는 이후에 분해될 수 있다.

[0171] 본원에서 사용되는 바와 같이, 가용성 rHuPH20는 중국 햄스터 난소(Chinese Hamster Ovary(CHO)) 세포에서 재조합적으로 발현된 인간 PH20의 가용성 형태를 나타낸다. 가용성 rHuPH20는 서열번호:225에 기재된 아미노산 1 내지 482를 코드화하는 핵산에 의해 코드화된다. 또한 이의 대립형질 변이체 및 다른 가용성 변이체인 DNA 분자가 포함된다. 가용성 rHuPH20를 코드화하는 핵산은 성숙한 폴리펩티드를 분비하는 CHO 세포 내에서 발현된다. 배양 배지에서 생산되는 것과 같이, C-말단에 이질성(heterogeneity)이 있기 때문에 산물은 서열번호:226 내지 231의 종들의 혼합물을 포함한다. 상응하는 대립형질 변이체 및 다른 변이체가 또한 포함된다. 다른 변이체는 이들이 히알루로니다아제 활성을 유지하고, 가용성인 한 서열번호:226 내지 231의 어느 것과 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 상동성을 가질 수 있다.

[0172] 본원에서 사용되는 바와 같이, 히알루로니다아제 활성은 히알루로니다아제 폴리펩티드에 의해 나타나는 어떤 활성을 나타낸다. 상기 활성은 시험관내 및/또는 생체내에서 측정될 수 있으며, 효소 활성, 예컨대, 히알루론산을 절단하는 능력, 분산제 또는 전착제로써 작용하는 능력 및 항원성을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예시적인 측정법은 절단되지 않은 히알루론산이 혈청 알부민과 결합할 때 형성되는 불용성 침전물을 검출함으로써 간접적으로 히알루로니다아제에 의한 히알루론산의 절단을 측정하는 미세탁도측정법(microturbidity assay)(예컨대, 실시예 16 참조)을 포함한다.

[0173] 본원에서 사용되는 바와 같이, 천연적으로 발생하는 α-아미노산 잔기들은 인간에서 동질(cognate) mRNA 코돈으로 충전된 tRNA 분자의 특이적 인식에 의해 단백질 내에 삽입된 자연계에서 발견되는 20 α-아미노산들 잔기들이다.

[0174] 본원에서 사용되는 바와 같이, 핵산은 DNA, RNA, 및 펩티드 핵산(PNA) 및 이들의 혼합물을 포함하는 이들의 유사체를 포함한다. 핵산은 단일 또는 이중-가닥일 수 있다. 임의로는 예컨대, 형광 또는 방사성 동위원소와 같은 검출가능한 표지로 표지되어 있는 프로브 또는 프라이머를 언급할 때, 단일-가닥 분자가 고려된다. 상기 분자는 전형적으로 그들의 표적이 통계적으로 고유한 길이를 갖거나, 라이브러리 탐지 또는 프라이밍을 위하여 낮은 카피수 (전형적으로 5 미만, 일반적으로 3 미만)를 갖는다. 일반적으로 프로브 또는 프라이머는 관심있는 유전자와 상보적이거나 동일한 서열의 14, 16 또는 30 이상의 인접한 뉴클레오티드를 포함한다. 프로브 및 프라이머는 10, 20, 30, 50, 100 이상의 핵산 길이일 수 있다.

[0175] 본원에서 사용되는 바와 같이, 펩티드는 2 내지 40 아미노산 길이인 폴리펩티드를 나타낸다.

[0176] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에서 제공되는 아미노산의 다양한 서열 내에 존재하는 아미노산은 그들의 공지된 3-문자 또는 1-문자 약어(표 1)에 의해 표시된다. 다양한 핵산 절편 내 존재하는 뉴클레오티드들은 당해 분야에서 일상적으로 사용되는 표준 단일-문자 명명법으로 명명된다.

[0177] 본원에서 사용되는 바와 같이, "아미노산"은 아미노기와 카르복실기를 포함하는 유기 화합물이다. 폴리펩티드는 둘 이상의 아미노산을 포함한다. 본원의 목적을 위하여, 아미노산은 20개의 천연-발생 아미노산, 비-천연 아미노산 및 아미노산 유사체(즉, α-탄소가 측쇄를 갖는 아미노산)을 포함한다.

[0178] 본원에서 사용되는 바와 같이, "아미노산 잔기"는 그 펩티드 결합에서 폴리펩티드의 화학적 소화(가수분해)시 형성되는 아미노산을 나타낸다. 본원에서 기재된 아미노산 잔기는 "L" 이성체 형태로 간주된다. "D" 이성체 형태 내 잔기라 명명된 잔기들은 원하는 기능적 성질이 폴리펩티드에 의해 유지되는 한 임의의 L-아미노산 잔기로

대체될 수 있다. NH_2는 폴리펩티드의 아미노 말단에 존재하는 유리 아미노기를 나타낸다. COOH는 폴리펩티드의 카르복시 말단에 존재하는 유리 카르복실기를 나타낸다. *J. Biol. Chem.*, 243:3552-3559(1969)에 기재되고, 37 C.F.R. §§1.821-1.822를 채택한 표준 폴리펩티드 명명법을 유지하면서, 아미노산 잔기들에 대한 약어는 표 1에 나타나 있다:

[0179] **[표 1] 대응 표**

기호		
1-문자	3-문자	아미노산
Y	Tyr	타이로신
G	Gly	글리신
F	Phe	페닐알라닌
M	Met	메티오닌
A	Ala	알라닌
S	Ser	세린
I	Ile	이소루이신
L	Leu	루이신
T	Thr	트레오닌
V	Val	발린
P	Pro	프롤린
K	Lys	라이신
H	His	히스티딘
Q	Gln	글루타민
E	Glu	글루타민산
Z	Glx	Glu 및/또는 Gln
W	Trp	트립토판
R	Arg	아르기닌
D	Asp	아스파르트산
N	Asn	아스파라긴
B	Asx	Asn 및/또는 Asp
C	Cys	시스테인
X	Xaa	불명 또는 기타

[0180] *

[0181] 본원에 식으로 나타난 모든 아미노산 잔기 서열은 아미노 말단부터 카르복시 말단으로의 통상적인 방향인 좌측에서 우측으로의 방향성을 가지는 것을 주의해야 한다. 또한, "아미노산 잔기"라는 어구는 대응 표(표 1)에 기재된 아미노산 및 변형되고 희귀 아미노산, 예컨대 37 C.F.R. §§1.821-1.822에 언급된 것들 및 참조로써 본원에 삽입된 것들을 포함하도록 넓게 정의된다. 또한, 아미노산 잔기 서열의 시작 또는 끝의 대쉬(dash)는 하나 이상의 아미노산 잔기의 추가적 서열에, 아미노-말단기, 예컨대, NH_2에, 또는 카르복실-말단기, 예컨대, COOH에 대한 펩티드 결합을 나타내는 것임을 주의해야 한다.

[0182] 본원에서 사용되는 바와 같이, "천연적으로 발생하는 아미노산"은 폴리펩티드 내에 존재하는 20개의 L-아미노산을 나타낸다.

[0183] 본원에서 사용되는 바와 같이, "비-천연 아미노산"은 천연 아미노산과 유사한 구조를 가지나 천연 아미노산의 구조 및 반응성을 흉내내도록 구조적으로 변형된 유기 화합물을 나타낸다. 따라서, 비-천연적으로 발생하는 아미노산은 예를 들면 20개의 천연-발생 아미노산 이외의 아미노산 또는 유사체를 포함하며, 아미노산의 D-이소스테레오머를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예시적인 비-천연 아미노산은 본원에 기재되고, 당업계의 당업자에 공지되어 있다.

[0184] *본원에서 사용되는 바와 같이, DNA 구축물은 자연계에서 발견되지 않는 방식으로 결합되고 병치된 DNA 조각을 포함하는, 단일 또는 이중 가닥의, 선형 또는 원형 DNA 분자이다. DNA 구축물은 인간 조작의 결과로써 존재하며, 조작된 분자의 클론 및 다른 카피들을 포함한다.

[0185] 본원에서 사용되는 바와 같이, DNA 세그먼트(segment)는 특이한 성질을 가지는 더 큰 DNA 분자의 부분이다. 예를 들면, 특정 폴리펩티드를 코드화하는 DNA 세그먼트는 더 큰 DNA 분자, 예컨대, 5'에서 3' 방향으로 해독시

특정 폴리펩티드의 아미노산 서열을 코드화하는 플라스미드 또는 플라스미드 절편의 일부분이다.

[0186] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 폴리뉴클레오티드는 5'에서 3' 말단으로 해독되는 디옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드의 단일- 또는 이중-가닥 중합체를 의미한다. 폴리뉴클레오티드는 RNA 및 DNA를 포함하고, 자연 자원으로부터 분리되거나, 시험관 내에서 합성되거나, 또는 천연 및 합성 분자의 조합으로부터 제조될 수 있다. 폴리뉴클레오티드 분자의 길이는 뉴클레오티드(약어로 "nt") 또는 염기쌍(약어로 "bp")이라는 용어로 본원에서 주어진다. 용어 뉴클레오티드는 문맥이 허용하는 경우 단일- 및 이중-가닥 분자를 위해 사용된다. 상기 용어가 이중-가닥 분자에 적용되는 경우, 전체 길이를 나타내기 위하여 사용되며, 상기 용어 염기쌍과 동등한 것으로 이해될 것이다. 이중-가닥 폴리뉴클레오티드의 2개의 가닥은 길이에 있어 약간 상이할 수 있으며, 이들의 말단이 엇갈려 있을 수 있고, 따라서 이중-가닥 폴리뉴클레오티드 분자 내 모든 뉴클레오티드들이 짝을 이루지 않을 수 있다는 것이 당해 기술분야의 당업자에게 인식될 수 있다. 상기 짝이 없는 말단은, 일반적으로, 20 뉴클레오티드의 길이를 초과하지 않는다.

[0187] 본원에서 사용되는 바와 같이, 두 단백질 또는 핵산 사이의 "유사성"은 단백질의 아미노산 서열 또는 핵산의 뉴클레오티드 서열 사이의 관련성을 나타낸다. 유사성은 잔기들의 서열 및 그안에 포함된 잔기들의 동일성 및/또는 상동성의 정도에 기초할 수 있다. 단백질 또는 핵산 사이의 유사성의 정도를 평가하는 방법은 당해 기술분야에 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들면, 서열 유사성을 평가하는 한 방법에서, 2개의 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열이 서열 사이에 최고 수준의 상동성을 나타내는 방식으로 배열된다. "상동성"은 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열이 다르지 않은 정도를 나타낸다. 아미노산 서열 및 어느 정도로 뉴클레오티드 서열에 대한 배열은 또한 아미노산(또는 뉴클레오티드)의 보전적 차이 및/또는 빈번한 치환을 고려할 수 있다. 보전적 차이는 관련된 잔기들의 물리-화학적 성질을 보존하는 것들이다. 배열은 전체적(서열의 전체 길이에 대하여 그리고 모든 잔기들을 포함하는 비교된 서열의 배열)이거나 지역적(가장 유사한 지역 또는 지역들을 포함하는 서열의 일부의 배열)일 수 있다.

[0188] "동일성(identity)"은 그 자체로 기술로-인식되는 의미를 가지며, 공개된 기술을 사용하여 측정될 수 있다(예컨대: *Computational Molecular Biology*, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; *Biocomputing: Informatics and Genome Projects*, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993; *Computer Analysis of Sequence Data*, Part I, Griffin, A.M., and Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; *Sequence Analysis in Molecular Biology*, von Heinje, G., Academic Press, 1987; 및 Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991 참조). 두개의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 사이의 동일성을 측정하는 수많은 방법들이 있지만, 용어 "동일성"은 당업자에게 널리 알려져 있다(Carillo, H. & Lipton, D., *SIAM J Applied Math 48*:1073(1988)).

[0189] 본원에서 사용되는 바와 같이, (핵산 및/또는 아미노산 서열과 관련하여) "상동인(homologous)"은 약 25% 이상의 서열 상동성, 전형적으로 25%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 이상의 서열 상동성을 의미하며; 필요하다면, 정확한 백분률이 특정될 수 있다. 본원의 목적을 위하여, 용어 "상동성" 및 "동일성"은 다르게 지시된바 없다면 종종 상호교환적으로 사용된다. 일반적으로, 백분률 상동성 또는 동일성의 결정을 위하여, 최고 수준 매칭이 얻어지도록 서열을 배열한다(*Computational Molecular Biology*, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; *Biocomputing: Informatics and Genome Projects*, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993; *Computer Analysis of Sequence Data, Part I*, Griffin, A.M., and Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; *Sequence Analysis in Molecular Biology*, von Heinje, G., Academic Press, 1987; and *Sequence Analysis Primer*, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991; Carillo 등(1988) *SIAM J Applied Math 48*:1073 참조). 서열 상동성에 의하여, 보존된 아미노산의 수가 표준 배열 알고리즘 프로그램에 의하여 결정되어, 각 공급자에 의해 확립된 디폴트 갭 페널티(defualt gap penalties)를 가지고 사용될 수 있다. 실질적으로 상동인 핵산 분자는 관심있는 핵산의 길이 전부를 따라 전형적으로 보통의 엄격성(stringency)으로, 또는 높은 엄격성으로 혼성화된다. 또한 혼성화하는 핵산 분자 내 코돈 대신에 축퇴성 코돈(degenerate codon)을 포함하는 핵산 분자가 고려된다.

[0190] 임의의 두개의 분자가 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 "동일한" 또는 "상동인" 뉴클레오티드 서열 또는 아미노산 서열을 가지는지 여부는 공지된 컴퓨터 알고리즘, 예컨대, Pearson 등(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85*:2444(다른 프로그램은 GCG 프로그램 패키지를 포함한다(Devereux, J., 등, *Nucleic Acids Research 12(I)*:387(1984)), BLASTP, BLASTN, FASTA (Atschul, S.F., 등, *J Molec Biol 215*:403(1990)); Guide to Huge Computers, Martin J. Bishop, ed., Academic Press, San Diego, 1994, 및 Carillo 등(1988) *SIAM J Applied Math 48*:1073)에서와 같은 디폴트 파라미터들을 사용한 "FASTA" 프로그램을

사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 생물공학 정보를 위한 국립센터(the National Center for Biotechnology Information) 데이터베이스의 BLAST 함수가 상동성을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 다른 상업적으로 또는 대중적으로 이용가능한 프로그램은 DNAStar "MegAlign" 프로그램(Madison, WI) 및 위스콘신대학 유전학 컴퓨터 그룹(the University of Wisconsin Genetics Computer Group (UWG)) "Gap" 프로그램(Madison WI)을 포함한다. 단백질 및/또는 핵산 분자의 백분률 상동성 또는 동일성은 예를 들어 GAP 컴퓨터 프로그램을 사용한 서열 정보를 비교하여 결정될 수 있다(예를 들면, Needleman (1970) *J. Mol. Biol.* 48:443, Smith 및 Waterman에 의해 개정(1981) *Adv. Appl. Math.* 2:482). 요약하면, 상기 GAP 프로그램은 두 서열 중 더 짧은 것 내의 기호의 전체 갯수로 나눈, 유사한, 배열된 기호(즉, 뉴클레오티드 또는 아미노산)들의 수로써 유사성을 정의한다. GAP 프로그램을 위한 디폴트 파라미터는 (1) 1진법 비교 매트릭스(동일성에 대해 1의 값을, 비동일성에 대해 0 의 값을 포함) 및 Schwartz 및 Dayhoff, eds., *ATLAS OF PROTEIN SEQUENCE AND STRUCTURE*, National Biomedical Research Foundation, pp. 353-358 (1979)에 의해 기술된 것과 같은 Gribskov 등(1986) *Nucl. Acids Res.* 14:6745의 편중 비교 매트릭스; (2) 각각의 갭에 대하여 3.0의 페널티 및 각각의 갭 내 각각의 기호에 대하여 추가의 0.10 페널티; 및 (3) 말단 갭에 대한 페널티 없음을 포함할 수 있다.

[0191] 따라서 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "상동성" 또는 "동일성"은 시험 및 참조 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 사이의 비교를 나타낸다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "~에 90% 이상 동일한"은 참조 핵산 또는 폴리펩티드의 아미노산 서열에 대하여 90 내지 99.99 백분률의 동일성을 나타낸다. 90% 이상의 수준의 동일성은 예증 목적을 위하여 100 아미노산의 시험 및 참조 폴리펩티드 길이를 비교한다고 상정하여 시험 폴리펩티드 내 아미노산의 10% 이하(즉, 100개 중 10개)가 참조 폴리펩티드의 아미노산과 다르다는 사실을 나타낸다. 유사한 비교를 시험 및 참조 폴리뉴클레오티드 사이에 행할 수 있다. 상기 차이는 폴리펩티드의 전체 길이에 걸쳐 무작위적으로 분포된 점 돌연변이(point mutation)로서 나타날 수 있거나, 또는 이들은 최대 허용가능한, 예컨대 10/100 아미노산 차이(약 90% 동일성)까지 길이를 달리하는 하나 이상의 위치 내 모여 있을 수 있다. 차이는 핵산 또는 아미노산 치환, 삽입 또는 결실로서 정의된다. 상기 약 85-90% 초과의 상동성 또는 동일성의 수준에서, 결과는 프로그램 및 갭 파라미터 세트에 독립적이어야 하고; 그러한 높은 수준의 동일성은 종종 소프트웨어에 의지함이 없이 수동 배열에 의해 쉽게 측정될 수 있다.

[0192] 본원에서 사용되는 바와 같이, 배열된 서열은 뉴클레오티드 또는 아미노산의 서열 내 상응하는 위치를 배열하기 위한 상동성(유사성 및/또는 동일성)의 사용을 의미한다. 전형적으로, 50% 이상의 동일성으로 관련된 둘 이상의 서열이 배열된다. 서열들의 배열된 세트는 상응하는 위치에서 배열되고, EST와 같은 RNA 및 게놈 DNA 서열과 배열되는 다른 cDNA로부터 유래한 배열하는 서열(aligning sequence)을 포함할 수 있는 2 이상의 서열을 의미한다.

[0193] 본원에서 사용되는 바와 같이, "프라이머"는 적절한 조건 하(예컨대, 4개의 상이한 뉴클레오시드 트리포스페이트 및 폴합화제, 예컨대 DNA 중합효소, RNA 중합효소 또는 역전사효소의 존재)에 적절한 완충액 및 적절한 온도에서 주형-유도(template-directed) DNA 합성의 개시점으로써 작용할 수 있는 핵산 분자를 의미한다. 특정 핵산 분자가 "프로브" 및 "프라이머"로서 제공될 수 있음이 평가될 수 있다. 그러나, 프라이머는 연장을 위한 3' 히드록시기를 가진다. 프라이머는 다양한 방법 예를 들면 중합효소 연쇄 반응(PCR), 역-전사효소(RT) PCR, RNA PCR, LCR, 다중 PCR, 팬핸들(panhandle) PCR, 캡쳐 PCR, 발현 PCR, 3' 및 5' RACE, 제자리(in situ) PCR, 라이게이션-매개 PCR 및 다른 증폭 프로토콜에서 사용된다.

[0194] 본원에서 사용되는 바와 같이, "프라이머 쌍"은 증폭되는 서열의 5' 말단과 혼성화하는 5' (상류) 프라이머 및 증폭되는 서열의 3' 말단의 상보물과 혼성화하는 3' (하류) 프라이머를 포함하는 프라이머 세트를 의미한다.

[0195] 본원에서 사용되는 바와 같이, "특이적으로 혼성화한다"는 핵산 분자(예를 들면, 올리고뉴클레오티드)의 표적 핵산 분자에의 상보적 염기-쌍에 의한 어닐링을 의미한다. 당업자는 특이적 혼성화에 영향을 미치는 시험관내 및 생체내 파라미터, 예컨대 특정 분자의 길이 및 조성에 친숙하다. 시험관내 혼성화에 특히 관련된 파라미터는 추가로 어닐링 및 세척 온도, 완충액 조성 및 염 농도를 포함한다. 높은 엄격성(stringency)에서 비특이적으로 결합된 핵산 분자를 제거하기 위한 예시적인 세척 조건은 0.1x SSPE, 0.1% SDS, 65℃이고, 보통 엄격성에서는 0.2 x SSPE, 0.1% SDS, 50℃이다. 동등한 엄격성 조건은 당업계에 공지되어 있다. 당업자는 특별한 적용을 위한 적절한 표적 핵산 분자에 대한 핵산 분자의 특이적 혼성화를 달성하기 위하여 상기 파라미터들을 용이하게 조정할 수 있다. 2개의 뉴클레오티드 서열을 언급할 때 상보적인은 뉴클레오티드의 두 서열이 전형적으로 상대되는 뉴클레오티드 사이에 25%, 15% 또는 5% 미만의 불일치를 가지고 혼성화할 수 있다는 것을 의미한다. 필요하다면, 상보성의 백분률은 특정될 것이다. 전형적으로 상기 2개의 분자는 이들이 높은 엄격성의 조건 하에

서 혼성화하도록 선택된다.

[0196] 본원에서 사용되는 바와 같이, "산물에 실질적으로 동일한"은 관심있는 성질이 충분히 바뀌지 않아 실질적으로 동일한 산물이 본래 산물 대신 사용될 수 있을 정도로 충분히 유사하다는 의미이다.

[0197] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "실질적으로 동일한" 또는 "유사한"은 관련 분야의 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 문맥에 따라 변경되는 것으로도 이해된다.

[0198] 본원에서 사용되는 바와 같이, 대립형질 변이체 또는 대립형질 변이는 동일한 염색체 위치를 차지하는 유전자의 둘 이상의 임의의 선택적인 형태를 의미한다. 대립형질 변이는 돌연변이를 통해 자연적으로 발생하고, 군집 내 표현형의 다형성(polymorphism)을 초래한다. 유전자 돌연변이는 침묵적이거나(코드화된 폴리펩티드 내 변화 없음), 변경된 아미노산 서열을 가지는 폴리펩티드를 코드화할 수 있다. 용어 "대립형질 변이체"는 또한 유전자의 대립형질 변이체에 의해 코드화되는 단백질을 지시하기 위하여 본원에서 사용된다. 전형적으로 유전자의 참조 형태는 군집 또는 한 종의 참조 구성원으로부터의 폴리펩티드의 야생형 형태 및/또는 우세형 형태를 코드화한다. 전형적으로, 대립형질 변이체는 종 간 변이체를 포함하며, 전형적으로 동일 종으로부터의 야생형 및/또는 우세형 형태와 적어도 80%, 90% 또는 그 이상의 아미노산 동일성을 가지며; 동일성의 정도는 유전자 및 비교가 이종간인지 종내인지에 종속한다. 일반적으로, 이종간 대립형질 변이체는 폴리펩티드의 야생형 및/또는 우세형 형태와 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 포함하여 야생형 및/또는 우세형 형태와 적어도 약 80%, 85%, 90% 또는 95% 동일성 또는 그 이상을 가진다. 본원에서 대립형질 변이체에 대한 참조는 일반적으로 동일한 종의 구성원 간의 단백질 내 변이를 의미한다.

[0199] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에서 "대립형질 변이체"와 상호교환적으로 사용되는 "대립형질"은 그들의 유전자 또는 일부의 대안적인 형태를 의미한다. 대립형질은 상동 염색체 상의 동일 장소 또는 위치를 차지한다. 대상이 한 유전자의 2개의 동일한 대립형질을 가지는 경우 그 대상은 그 유전자 또는 대립형질에 대해 동형접합성(homozygous)이라고 언급된다. 대상이 한 유전자의 2개의 상이한 대립형질을 가지는 경우 그 대상은 그 유전자에 대해 이형접합성(heterozygous)이라고 언급된다. 특정 유전자의 대립형질은 단일 뉴클레오티드 또는 여러 뉴클레오티드에서 서로 상이할 수 있으며, 뉴클레오티드의 치환, 결실 및 삽입을 포함할 수 있다. 유전자의 대립형질은 또한 돌연변이를 포함하는 유전자의 형태일 수 있다.

[0200] 본원에서 사용되는 바와 같이, 종 변이체는 다른 포유동물 종들, 예컨대 마우스와 사람을 포함한 상이한 종 간 폴리펩티드의 변이체를 의미한다.

[0201] 본원에서 사용되는 바와 같이, 스플라이스 변이체는 하나 초과의 mRNA 형태를 초래하는 게놈 DNA의 1차 전사물의 차별적 프로세싱에 의해 생성되는 변이체를 의미한다.

[0202] 본원에서 사용되는 바와 같이, 변형은 폴리펩티드의 아미노산 서열 또는 핵산 분자 내 뉴클레오티드의 서열의 변형을 지칭하며, 아미노산 및 뉴클레오티드 각각의 결실, 삽입 및 치환을 포함한다. 폴리펩티드를 변형하는 방법은 재조합 DNA 방법론을 사용하는 것과 같이 당업자에게 통상적인 일이다.

[0203] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 프로모터는 RNA 중합효소의 결합 및 전사의 개시를 제공하는 DNA 서열을 포함하는 유전자의 부분을 의미한다. 프로모터 서열은 항상은 아니나 일반적으로 유전자의 5' 비-코드화 지역에서 발견된다.

[0204] 본원에서 사용되는 바와 같이, 분리된 또는 정제된 폴리펩티드 또는 단백질 또는 이들의 생물학적으로 활성인 부분은 상기 단백질이 유래한 세포 또는 조직으로부터의 세포 물질 또는 다른 오염시키는 단백질이 실질적으로 부재이거나 또는 화학적으로 합성시 화학적 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 부재인 것이다. 제제는, 순도를 측정하기 위하여 당업자에 의해 사용되는 분석 표준 방법, 예컨대, 박층 크로마토그래피(TLC), 겔 전기영동 및 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의하여 결정되는, 쉽게 검출가능한 불순물이 부재인 것으로 나타나거나, 추가 정제가 물질의 물리적 및 화학적 성질, 예컨대, 효소 및 생물학적 활성을 탐지가능하게 변경하지 않을 만큼 충분히 순수하다면, 실질적으로 부재인 것으로 결정될 수 있다. 실질적으로 화학적으로 순수한 화합물을 제조하기 위한 화합물의 정제 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 그러나, 실질적으로 화학적으로 순수한 화합물은 입체이성질체의 혼합물일 수 있다. 그러한 경우, 추가 정제가 화합물의 특이적 성질을 증가시킬 수 있다.

[0205] 용어 "세포 물질로부터 실질적으로 유리된"은 상기 단백질이 그것이 분리되거나 재조합적으로 제조되는 세포의 세포 성분들로부터 분리되어 있는 단백질 제제를 포함한다. 한 구현예에서, 용어 "세포 물질로부터 실질적으로 유리된"은 약 30% 미만(건중량)의 비-효소 단백질(또한 본원에서 오염 단백질로서 언급됨), 일반적으로 약 20%

미만의 비-효소 단백질 또는 10% 미만의 비-효소 단백질 또는 약 5% 미만의 비-효소 단백질을 가지는 효소 단백질 제제를 포함한다. 상기 효소 단백질이 재조합적으로 제조시, 이는 또한 배양 배지로부터 실질적으로 유리된 것이다. 즉, 배양 배지가 효소 단백질 제제의 부피의 약 또는 20%, 10% 또는 5% 미만을 나타낸다.

[0206] 본원에서 사용되는 바와 같이, 화학적 전구체 또는 다른 화학물질의 실질적 부재는 단백질이 그 단백질의 합성에 관여하는 화학적 전구체 또는 다른 화학물질로부터 분리되어 있는 단백질 제제를 포함한다. 상기 용어는 약 30%(건중량) 미만, 20%, 10%, 5% 또는 그 이하의 화학적 전구체 또는 비-효소 화학물질 또는 성분을 가지는 효소 단백질 제제를 포함한다.

[0207] 본원에서 사용되는 바와 같이, 예를 들어 합성 핵산 분자 또는 합성 유전자 또는 합성 펩티드와 관련한 합성은 재조합 방법 및/또는 화학적 합성 방법에 의하여 제조된 핵산 분자 또는 폴리펩티드를 의미한다.

[0208] 본원에서 사용되는 바와 같이, 재조합 DNA 방법을 이용한 재조합 수단에 의한 제조는 클로닝된 DNA에 의해 코드화되는 단백질 발현을 위한 분자 생물학의 잘 알려진 방법의 사용을 의미한다.

[0209] 본원에서 사용되는 바와 같이, 벡터(또는 플라스미드)는 이종기원 (heterologous) 핵산을 그의 발현 또는 복제를 위한 세포 내에 도입하기 위하여 사용되는 별개의 요소를 의미한다. 벡터는 전형적으로 에피좀(episome)으로 남지만, 유전자 또는 그의 일부가 게놈의 염색체 내로 통합(integration)이 실행되도록 설계될 수 있다. 인공 염색체, 예컨대 효모 인공 염색체 및 포유동물 인공 염색체인 벡터가 또한 고려된다. 상기 비히클의 선택 및 사용은 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0210] 본원에서 사용되는 바와 같이, 발현 벡터는 DNA 절편의 발현을 실행할 수 있는 조절 서열, 예컨대 프로모터 지역과 작동가능하게 연결된 DNA를 발현할 수 있는 벡터를 포함한다. 상기 부가적 부분은 프로모터 및 터미네이터 서열을 포함할 수 있으며, 임의적으로는 하나 이상의 복제 기점(replication origin), 하나 이상의 선택마커, 인핸서, 폴리아데닐레이션 서열 등을 포함할 수 있다. 발현 벡터는 일반적으로 플라스미드 또는 바이러스 DNA로부터 유래하거나, 둘다의 요소를 포함할 수 있다. 따라서, 발현 벡터는 재조합 DNA 또는 RNA 구축물, 예컨대, 플라스미드, 파지, 재조합 바이러스 또는 적절한 숙주 세포 내 도입시, 클로닝된 DNA의 발현을 초래하는 다른 벡터를 의미한다. 적절한 발현 벡터는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 진핵세포 및/또는 원핵세포 내에서 복제가능한 것들 및 에피솜으로 남는 것들 또는 숙주 세포 게놈 내에 통합되는 것들을 포함한다.

[0211] 본원에서 사용되는 바와 같이, 벡터는 또한 "바이러스 벡터(virus vector)" 또는 "바이러스성 벡터(viral vector)"를 포함한다. 바이러스성 벡터는 (비히클 또는 셔틀로써) 외래 유전자를 세포 내로 운반하도록 외래 유전자에 작동가능하게 연결된 제작된 바이러스이다.

[0212] 본원에서 사용되는 바와 같이, DNA 세그먼트를 언급할 때의 "작동가능하게" 또는 "작동가능하게 연결된"은 상기 세그먼트가 그들의 의도된 목적, 예컨대, 전사가 프로모터에서 개시되어 코드화 세그먼트를 거쳐 터미네이터까지 진행되는 목적으로 일제히 기능하도록 배열된 것을 의미한다.

[0213] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 평가(assessing)는 시료 내 존재하는 프로테아제 또는 이의 도메인의 활성에 대한 절대값의 획득 및 또한 상기 활성의 수준을 나타내는 지표, 비율, 백분률, 시각적 또는 다른 값의 획득과 관련한 정량적 및 정성적 결정을 포함하는 의도이다. 평가는 직접적 또는 간접적일 수 있으며, 실제 검출되는 화학 종은 물론 단백질 가수분해 산물 그 자체일 필요는 없으나, 예를 들면 그의 유도체 또는 어떤 추가 물질일 수 있다. 예를 들면, SDS-PAGE 및 쿠마시 블루를 이용한 단백질 염색에 의한 보체 단백질의 절단 산물의 검출.

[0214] 본원에서 사용되는 바와 같이, 생물학적 활성은 화합물의 생체내 활성 또는 화합물, 조성물 또는 기타 혼합물의 생체내 투여시 초래되는 생리학적 반응을 의미한다. 따라서, 생물학적 활성은 상기 화합물의 치료적 효과 및 약학적 활성을 포함한다. 생물학적 활성은 상기 활성을 시험하거나 사용하기 위해 설계된 시험관내 시스템에서 관찰될 수 있다. 따라서, 본원의 목적을 위하여, 프로테아제의 생물학적 활성은 폴리펩티드가 가수분해되는 프로테아제의 촉매 활성이다.

[0215] 본원에서 사용되는 바와 같이, 2개의 핵산 서열을 언급할 때의 "동등한"은 문제된 2개의 서열들이 동일한 아미노산 서열 또는 동등한 단백질을 코드화하는 것을 의미한다. "동등한"이 2개의 단백질 또는 펩티드를 언급하는데 사용되는 경우, 이는 2개의 단백질 또는 펩티드가 상기 단백질 또는 펩티드의 활성 또는 기능을 실질적으로 변경하지 않는 아미노산 변형만을 가지는, 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 가지는 것을 의미한다. "동등한"이 성질을 언급하는 경우, 상기 성질은 동일한 정도로 존재할 필요는 없으나(예컨대, 2개의 펩티드가 동일한

종류의 효소 활성을 다른 속도로 나타낼 수 있다), 상기 활성은 대개 실질적으로 동일하다.

[0216] 본원에서 사용되는 바와 같이, "조절하다(modulate)" 및 "조절(modulation)" 또는 "변경하다(alter)"는 분자, 예컨대 단백질의 활성의 변화를 의미한다. 예시적인 활성은 생물학적 활성, 예컨대 신호 전달(signal transduction)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 조절은 활성의 증가(즉, 업-레귤레이션 또는 작용제 활성), 활성의 감소(즉, 다운-레귤레이션 또는 억제) 또는 활성의 임의의 다른 변경(예컨대, 주기성, 빈도, 지속시간, 동역학 또는 다른 파라미터의 변화)를 포함한다. 조절은 문맥에 좌우되며, 전형적으로 조절은 지정된 상태, 예를 들어, 야생형 단백질, 구성적 상태의 단백질, 또는 지정된 세포 종류 또는 상태에서 발현되는 단백질과 비교된다.

[0217] 본원에서 사용되는 바와 같이, 조성물은 임의의 혼합물을 의미한다. 이는 용액, 현탁액, 액체, 분말, 페이스트, 수성, 비-수성 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다.

[0218] 본원에서 사용되는 바와 같이, 조합은 2개 이상의 아이템 간의 임의의 연합을 의미한다. 조합은 2개 이상의 별개의 아이템, 예컨대, 2개의 조성물 또는 2개의 집합물일 수 있고, 이들의 혼합물, 예컨대 2개 이상의 아이템의 단일 혼합물일 수 있으며, 또는 이들의 변형일 수 있다. 일반적으로 조합의 요소들은 기능적으로 연합되거나 또는 관련되어 있다.

[0219] 본원에서 사용되는 바와 같이, 키트는 임의적으로는 다른 요소, 예컨대, 부가적 시약, 및 상기 조합 또는 그의 요소의 사용설명서를 포함하는 포장된 조합물이다. 특히, 본원의 목적을 위하여 "키트"는 본원에서 제공되는 활성화가능한 기질-분해효소와 활성화, 투여, 진단 및 생물학적 활성 또는 성질의 평가를 포함하나 이에 제한되지 않는 본원의 목적을 위한 다른 아이템의 조합물을 의미한다. 임의적으로는 키트는 사용설명서를 포함한다.

[0220] 본원에서 사용되는 바와 같이, "질환 또는 장애"는 감염, 후천성 상태, 유전적 상태를 포함하나 이에 제한되지 않는 원인 또는 상태로부터 기인하고, 확인가능한 징후로 특징 지어지는 개체 내 병리학적 상태를 의미한다. 본원에서 관심 있는 질환 및 장애는 ECM 성분을 포함하는 것들이다.

[0221] 본원에서 사용되는 바와 같이, ECM-매개 질환 또는 상태는 임의의 하나 이상의 ECM 성분들이 병리 또는 병인에 관여하는 경우의 것이다. 본원의 목적을 위하여, ECM-매개 질환 또는 상태는 하나 이상의 ECM 성분의 증가된 침착 또는 축적에 의해 야기되는 것들을 포함한다. 상기 상태는 셀룰라이트, 듀피트렌 질환(Dupuytren's disease), 페로니병(peyronie's disease), 오십견, 기존의 반흔, 예컨대 켈로이드(keloids), 피부경화증 및 림프부종을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0222] 본원에서 사용되는 바와 같이, 질환 또는 상태를 가진 대상을 "치료"는 대상의 징후가 부분적으로 또는 전체적으로 완화되거나, 또는 치료 후 정적인 상태로 남는 것을 의미한다. 따라서, 치료는 예방, 치료법 및/또는 치유를 포함한다. 예방은 잠재적 질환의 방지 및/또는 징후의 악화 또는 질환의 진행의 방지를 의미한다. 치료는 또한 변형된 히알루로니다제 및 본원에서 제공되는 조성물의 임의의 약학적 이용을 포함한다.

[0223] 본원에서 사용되는 바와 같이, 약학적으로 유효한 제제는 임의의 치료적 제제 또는 생물활성 제제, 예를 들어 마취제, 혈관수축제, 분산제, 저분자 약물 및 치료용 단백질을 포함하는 통상적인 치료 약물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0224] 본원에서 사용되는 바와 같이, 치료는 상태, 장애 또는 질환 또는 다른 적응증의 징후를 개선하거나 또는 그렇지 않다면 유리하게 변경하는 임의의 방식을 의미한다.

[0225] 본원에서 사용되는 바와 같이, 치료적 효과는 질환 또는 상태의 징후를 변경, 전형적으로는, 개선하거나 완화하는, 또는 질환 또는 상태를 치유하는 대상의 치료로부터 얻어지는 효과를 의미한다. 치료적으로 유효한 양은 대상에 투여 후 치료적 효과를 야기하는 조성물, 분자 또는 화합물의 양을 의미한다.

[0226] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상"은 포유동물, 예컨대 사람을 포함한 동물을 의미한다.

[0227] 본원에서 사용되는 바와 같이, 환자는 인간 대상을 의미한다.

[0228] 본원에서 사용되는 바와 같이, 치료, 예컨대, 약학적 조성물 또는 다른 치료제의 투여에 의한 특정 질환 또는 장애의 징후의 개선은 상기 조성물 또는 치료제의 투여에 기인하거나 관련할 수 있는 징후의 영구적 또는 일시적인, 지속적 또는 일시적인, 임의의 경감을 의미한다.

[0229] 본원에서 사용되는 바와 같이, 방지 또는 예방은 질환 또는 상태를 발전시킬 위험을 감소시키는 방법을 의미한다.

[0230] 본원에서 사용되는 바와 같이, 유효량은 질환 또는 장애의 징후를 예방, 치유, 개선, 저지 또는 부분적 저지에 필요한 치료적 제제의 양을 의미한다.

[0231] 본원에서 사용되는 바와 같이, 단위 복용 형태는 인간 및 동물 대상에 적절하고, 당업계에 알려진 바와 같이 개별 포장된 물리적으로 분리된 단위를 의미한다.

[0232] 본원에서 사용되는 바와 같이, 단일 복용 제형은 직접 투여를 위한 제형을 의미한다.

[0233] 본원에서 사용되는 바와 같이,"제조품"은 제조되어 판매되는 제품을 의미한다. 본 출원을 통해 사용되는 바와 같이, 상기 용어는 포장된 물품 내 포함된 활성화 가능한 기질분해효소를 포함하는 의도이다.

[0234] 본원에서 사용되는 바와 같이, 유체(fluid)는 흐를 수 있는 임의의 조성물을 의미한다. 따라서, 유체는 반-고체, 페이스트, 용액, 수성 혼합물, 겔, 로션, 크림 및 다른 기타 조성물의 형태인 조성물을 포함한다.

[0235] 본원에서 사용되는 바와 같이, 세포 추출물 또는 용해물(lysate)은 용해되거나 또는 파괴된 세포로부터 만들어진 제제 또는 분획을 의미한다.

[0236] 본원에서 사용되는 바와 같이, 동물은 임의의 동물, 예컨대, 인간, 고릴라 및 원숭이를 포함한 영장류; 마우스 및 랫트와 같은 설치류; 닭과 같은 가금류; 염소, 소, 사슴, 양과 같은 반추동물; 돼지와 같은 양류 및 다른 동물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 비-인간 동물은 고려된 동물로서 인간을 배제한다. 본원에서 제공되는 효소는 임의의 출처, 동물, 식물, 원핵 및 진균 유래이다. 대부분 효소들은 포유동물 기원을 포함한 동물 기원이다.

[0237] 본원에서 사용되는 바와 같이, 대조군은 시험 파라미터로 처리되지 않는다는 것을 제외하고는 시험 시료와 실질적으로 동일한 시료를 의미하거나, 또는 만약 그것이 혈장 시료라면, 그것은 관심 있는 상태로 감염되지 않은 정상적 지원자 유래일 수 있다. 대조군은 또한 내부 대조군일 수 있다.

[0238] 본원에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태인 "하나의" "한" 및 "상기"는 문맥상 명백하게 반대로 구술되지 않는다면 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "세포외 도메인"을 포함하는 화합물에 대한 언급은 하나 또는 복수의 세포외 도메인을 가지는 화합물을 포함한다.

[0239] 본원에서 사용되는 바와 같이, 범위 및 양은 "약" 특정 값 또는 범위로서 표현될 수 있다. "약"은 또한 정확한 양을 포함한다. 따라서, "약 5개의 염기"는 "약 5개의 염기" 및 또한 "5개의 염기"를 의미한다.

[0240] 본원에서 사용되는 바와 같이, "임의적인(선택적인)" 또는 "임의적으로(선택적으로)"는 이어서 기재되는 사건 또는 환경이 발생하거나 발생하지 않고, 그 기재가 상기 사건 또는 환경이 발생하는 경우의 예 및 그것이 발생하지 않는 예를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 임의적으로 치환된 기는 상기 기가 비치환이거나 또는 치환된 것을 의미한다.

[0241] 본원에서 사용되는 바와 같이, 임의의 보호기, 아미노산 및 다른 화합물에 대한 약어는, 그와 달리 지시되지 않았다면, 그들의 일반적 사용법, 인식된 축약형, 또는 생화학 명명법에 대한 IUPAC-IUB 위원회((1972) *Biochem.* 11:1726 참조)에 따른다.

[0242] **B. 세포외 기질**

[0243] 시간 제어 방식으로 세포외 기질(ECM)의 하나 이상의 단백질 성분들을 분해하는 활성화가능한 기질-분해효소가 본원에서 제공된다. 그러한 표적화 및 시간적 생체내 활성화에 의하여, ECM의 질환 및/또는 상태가 치료될 수 있다. 활성화가능한 기질-분해효소는 ECM의 임의의 성분을 분해할 수 있으며; 효소 선택은 표적하는 성분 및/또는 치료될 특정 질환 또는 상태에 좌우될 수 있다.

[0244] ECM은 결합 조직, 또는 세포 밖의 공간 및 혈관 및 림프 계를 둘러싸서 다른 조직들 사이에 기계적 및 구조적 지지체를 제공하는 간질로 구성된다. ECM의 복잡하고 역학적인 미세환경은 피부와 같은 결합 조직 내 구조 및 시그널링 시스템을 대표한다. ECM의 복잡한 성질 때문에, 이는 세포에 대한 지지 및 정착의 제공, 조직의 구분, 세포내 연락의 조절, 및 세포 성장 인자의 격리와 같은 다양한 기능을 제공할 수 있다. ECM의 조직 또는 구성의 결함 또는 변화는 많은 수의 질환 또는 상태의 원인이 될 수 있다. 예를 들어, 콜라겐 섬유의 합성, 분해 및 조직화의 변화는 지질영양이상증(예컨대, 셀룰라이트) 및 림프부종의 원인이 된다.

[0245] ECM은 섬유성 구조 단백질, 예컨대, 콜라겐, 폴리사카라이드, 예컨대 프로테오글리칸 및 히알루론산, 및 기질

성분들 서로에 또는 세포에 연결하는 결합 단백질로 이루어져 있다. 일부 결합 조직, 예컨대 힘줄 및 연골은 주로 ECM으로 이루어져 있다. 그러나, 피부의 결합 조직을 구성하는 ECM은 또한 섬유아세포, 혈관 및 다른 성분들과 함께 분포되어 있다. ECM은 또한 물 및 그에 용해된 구성성분들이 혈장으로부터 림프관으로 이동하는 경우 공간으로써 제공된다. 간질 유체는 세포질과 등장이며, 중성 pH인 세포외 환경을 제공하는 완충된 중탄산염이다.

[0246] **1. ECM의 성분**

[0247] ECM(또한 간질 기질이라 불림)은 콜라겐, 엘라스틴 및 피브로넥틴과 같은 섬유성 단백질을 포함한 수많은 구조적 거대분자를 포함하는 복잡한 3차원의 역동적 구조물이며, 그 안에서 글리코시아미노글리칸(glycosyaminoglycans, GAGs)이 수화된 겔-유사 물질을 형성한다. ECM의 성분은 상주 세포, 전형적으로는 섬유아세포 또는 섬유아세포의 패밀리인 세포에 의해 생성되며, 이들이 ECM의 다른 성분과 상호작용하는 경우 엑소사이토시스를 거쳐 분비된다. 다양한 결합 조직, 예컨대, 뼈, 피부 또는 각막을 생성하는 것은 상기 성분들이 조직화하고 함께 형성하는 상대적 양 및 방식의 차이이다(Albert 등, "cell Junctions, Cell Adhesions and the Extracellular Matrix." *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Publishers, 1994. Page 972.).

[0248] **a. 콜라겐**

[0249] 콜라겐은 결합 조직, 예컨대, 피부의 주된 구조적 구성성분이며, 조직 건축, 조직 강도 및 세포-세포 상호작용의 발달 및 유지에 역할을 한다. 콜라겐은 콜라겐 3중 나선의 구조를 가지는 하나 이상의 도메인을 포함하는 ECM 의 구조적으로-연관된 단백질의 패밀리를 포함한다(Van der Rest 등 (1991) FASEB J., 5:2814-2823). 콜라겐은 Gly-X-Y 반복 구조를 포함하며, 이는 콜라겐 사슬이 나선 구조로 구부러질 수 있도록 한다. 각 콜라겐 분자는 α1 내지 α3로 명명되는 3중 나선을 형성하기 위한, 서로 빙 둘러 구부러진 3개의 사슬을 포함한다. 3중 나선 구조는 콜라겐 분자에 높은 기계적 강도를 제공한다. 27 종 이상의 상이한 콜라겐 종류가 있으며, 이는 아미노산 서열 및 사슬 조성에서 상이하다. 예를 들면, 콜라겐의 종류에 따라, 3중 나선을 형성하는 3개의 사슬은 동일하거나 상이할 수 있다. 콜라겐은 동종삼량체이거나(homotrimeric)(즉, 3중 나선의 모든 3개의 폴리펩티드 사슬이 동일한 콜라겐으로 구성됨) 이종형(heterotypic)(즉, 하나 이상의 콜라겐 종류로 구성된 피브릴)일 수 있다. 콜라겐은 그들이 형성하는 구조에 따라 다양한 패밀리로 나뉠 수 있다. 이들은 섬유성 콜라겐(또한 간질성(interstitial) 콜라겐이라고 불림; 예컨대, I, II, III, V 및 XI형) 및 비-섬유성 콜라겐, 예컨대, 패시트(facit)(예컨대, IX, XII, XIV형), 단 사슬(예컨대, VIII, X형), 기저막(예컨대, IV형), 및 다른 콜라겐(예컨대, VI, VII, 및 XIII형)을 포함한다. 하기 표 2는 콜라겐 종류 및 그들의 대표적인 위치를 나타낸다(Van der Rest 등(1991) FASEB J., 5:2814-2823); www.collagenlife.com/page_1167323108078.html; www.indstate.edu/thcme/mwking/ extracellularmatrix.html).

[0250] 간질성 콜라겐 사이에 콜라겐 분자는 연합하여 큰 피브릴을 형성하고, 이는 독특한 줄무늬 패턴을 가진다. 줄무늬 패턴은 인접하는 분자 사이의 겹침에 기인한다. 콜라겐 섬유의 강도는 결합 조직의 밀집한 콜라겐 섬유 네트워크를 형성하는 콜라겐 섬유들의 분자내 및 분자간 연결의 다양성에 기초한다. 가장 일반적인 섬유성 콜라겐은 I형, II형 및 III형 콜라겐을 포함한다. I형 콜라겐은 대부분 결합 조직, 예컨대, 피부, 뼈, 힘줄 및 각막에서 발견되며, 2개의 α1(I) 사슬 및 1개의 α2(I) 사슬($[\alpha1(I)]_2$ α2(I))로 구성된다. II형 콜라겐은 동종삼량체이며($[\alpha1(II)]_3$), 연골에서 우세하게 발견된다. III형 콜라겐 또한 동종삼량체이며($[\alpha1(III)]_3$), 피부 및 혈관에서 우세하게 발견된다.

[0251] 모든 콜라겐들이 피브릴 네트워크를 형성하는 것은 아니다. 예를 들면, 기저막 IV형 콜라겐은 비-섬유성이고, 나선 내 비-나선적 간섭(non-helical interruption)을 가지며, 이는 분자에 더 큰 유연성을 부여하는 힌지로써 작용한다. 따라서, IV형 콜라겐은 선형 피브릴에 의하기보다 필라멘트의 그물망에 의해 만들어진 시트를 형성한다.

[0252] 피부의 가장 풍부한 단백질은 콜라겐이며, 이는 I형(80-85%) 및 III형 (8-11%)의 피부 전체 콜라겐으로 주로 이루어져 있다. I형 콜라겐은 III형 콜라겐과 연합하여 진피의 주된 콜라겐 섬유를 형성한다. 피부의 인장 강도는 상기 섬유성 콜라겐 분자에 주로 기인하며, 이는 머리-대-꼬리로, 엇갈린 측면-대-측면의 측면 정렬로 미세섬유로 조립된다. 콜라겐 분자는 인접하는 콜라겐 분자와 교차-연결되어 콜라겐 섬유 내 추가적인 강도 및 안정성을 생성한다. 예를 들어, V형 콜라겐은 또한 I/III형 콜라겐 섬유와 연합하여, 피브릴 직경을 조절한다. 피부 내 다른 콜라겐 종류는 예를 들어 IV형, VI형, VII형, XII형, XIV형 및 XVII형을 포함한다.

[0253] [표 2] 콜라겐의 종류

종류	분자 조성	대표적인 조직
섬유원성 콜라겐		
I	$[\alpha 1(I)]_2\ [\alpha 2(I)]$	피부, 뼈, 힘줄, 상아질, 인대, 간질조직
II	$[\alpha 1(II)]_3$	연골, 유리액(vitreous humor)
III	$[\alpha 1(III)]_3$	피부, 근육, 혈관; I형과 흔히 관련됨
V	$[\alpha 1(V)][\alpha 2(v)][\alpha 3(V)]$	I형과 유사, 또한 세포배양, 태아조직; I형과 관련
XI	$[\alpha 1(XI)][\alpha 2(XI)][\alpha 3(XI)]$	연골, 추간판 연골 및 뼈 범랑질
비-섬유원성 콜라겐		
IV	$[\alpha 1(IV)]_2\ [\alpha 2(IV)]$	기저막
VI	$[\alpha 1(VI)][\alpha 2(VI)][\alpha 3(VI)]$	대부분의 간질조직; I형과 관련
VII	$[\alpha 1(VII)]_3$	상피
VIII	$[\alpha 2(VIII)]_3$	알려지지 않음, 일부 내피세포
IX	$[\alpha 1(IX)][\alpha 2(IX)][\alpha 3(IX)]$	연골; II형과 관련
X	$[\alpha 1(X)]_3$	이소성(heterotrophic) 및 광물화(mineralizing) 연골
XII	$[\alpha 1(XII)]_3$	인대, 힘줄 및 치아 범랑질; I형 및 III형과 상호작용

[0254]

[0255] b. 엘라스틴

[0256] ECM 내 탄성 섬유의 네트워크는 늘어난 후 움츠려드는 탄력을 요구하는 조직, 예컨대, 피부, 동맥 및 폐에 유연성을 제공한다. 탄성 섬유의 주된 성분은 엘라스틴 분자이며, 이는 이웃하는 엘라스틴 분자와 교차-연결을 형성한다. 이들 분자는 탄성 섬유의 중심을 형성하고, 엘라스틴에 결합하고, 탄성 섬유의 완전한 상태에 중요한 거대 당단백질인 피브릴린(fibrillin)에 의해 둘러싸여 있다.

[0257] c. 피브로넥틴

[0258] 피브로넥틴은 카르복실 말단 근처에 한 쌍의 이황화 결합에 의해 연결된 한 쌍의 2개의 거대 서브유닛으로써 존재하는 당단백질이다. 각 서브유닛은 다른 기질 거대분자 및 세포 표면의 수용체에 특이적인 기능적으로 구별되는 도메인들을 포함한다. 예를 들어, 피브로넥틴 상의 구별되는 도메인들은 콜라겐(I, II 및 III형에 대해 별개의 도메인), 헤파린, 피브린 및 인테그린과 같은 세포 표면 수용체에 결합한다. 피브로넥틴은 혈장 및 조직 모두에 존재한다. 조직에서, 피브로넥틴은 상이한 종류의 ECM 분자 및 세포와 함께 결합하는 기능을 한다. 이는 또한 3개의 아미노산 Arg-Gly-Asp(RGD)로 구성된 중요한 세포-결합 도메인을 포함하며, 이는 세포의 원형질 막의 인테그린 수용체에 의해 인식된다. 세포의 인테그린 수용체에 피브로넥틴 분자의 결합은 세포 부착, 이동 및 분화를 촉진하는 신호 경로의 자극을 야기한다. 이러한 특징은 피브로넥틴이 세포 부착에 중요한 역할을 수행하고, 세포와 ECM의 성분들 사이의 신호 교환을 가능하게 한다.

[0259] d. 글리코사미노글리칸(GAGs)

[0260] GAGs는 강하게 친수성인 반복 이당 유닛(repeating disaccharide unit)으로 구성된 비분지 다당(polysaccharide) 사슬이다. GAGs는 높은 음성 전하를 가지며, 따라서, 활성인 Na^+를 삼투적으로 끌어당겨 많은 양의 물이 그의 구조 내로 이끌려 오는 것을 야기하여 ECM을 수화된 상태로 유지한다. GAGs, 예를 들면, 데르마탄 설페이트(dermatan sulfate)는 전형적으로 선형 단백질 중심으로부터 갈라진 70 내지 200 당 길이의 (반복 이당 유닛으로부터 형성된) 복수의 글리코사미노글리칸 사슬을 포함한다. 이는 GAGs가 그의 질량 대비 거대한 부피를 차지하고, 매우 낮은 농도에서 겔을 형성하는 것을 야기한다. GAGs의 친수성 성질은 팽윤압 또는 팽창을 야기하고, 이는 ECM이 압력으로부터 견디게 한다.

[0261] ECM에서, GAGs는 ECM 단백질에 결합하여 프로테오글리칸을 형성하거나, 또는 히알루론산(또한 히알루로난이라 불림)의 경우 비-프로테오글리칸 기질 성분으로써 존재한다. 세포외 프로테오글리칸은 ECM 내 쿠션 세포들을 도

와주는 거대하고, 매우 수화된 분자이다. 글리코사미노글리칸, 예를 들어 히알루로난은 그의 점성 및 수화된 물에 의하여 간질성 콜라겐 기질을 통한 대량의 유체 흐름에 대한 장벽을 형성함으로써 "세포간 물질"에 기여한다. 프로테오글리칸 및 비-프로테오글리칸 GAGs는 연합하여 ECM 내 거대 중합체 복합체를 형성한다. 이들은 서로 연합하고, 또한 콜라겐과 같은 섬유성 단백질과도 연합한다.

[0262] **i. 프로테오글리칸**

[0263] 데르마탄 설페이트(dermatan sulfate) 및 콘드로이틴 설페이트(chondroitin sulfate), 헤파린 및 헤파란 설페이트(heparan sulfate) 및 케라틴 설페이트(keratan sulfate)를 포함한, ECM 의 프로테오글리칸을 형성하는 3개의 주된 종류의 GAGs가 있다. 일반적으로, 프로테오글리칸은 전형적으로 긴 비분지 GAG 사슬의 형태 내 95 중량% 탄수화물이다. 세포 주변에 수화된 공간을 제공하는 것 이외에, 프로테오글리칸은 또한 분자와 세포의 수송을 조절하며, 신호 분자에 결합하여 세포 활성화에 역할을 수행하고, 다른 분비성 단백질, 예컨대 프로테아제 및 프로테아제 억제제에 결합하여 분비성 단백질의 활성을 조절한다(Albert 등, "Cell Junctions, Cell Adhesions and the Extracellular Matrix." *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Publishers, 1994. pp. 972-978). 예를 들어, 프로테오글리칸의 헤파린 황산 사슬은 여러 상이한 성장 인자, 예를 들어 섬유아세포 성장 인자(FGFs)에 결합하여 이들이 그들의 특이적 세포 표면 수용체에 결합하는 것을 도와준다.

[0264] 어그레칸(aggrecan)은 프로테오글리칸의 하나이며, 이는 주로 콘드로이틴 설페이트 및 헤파란 설페이트 GAGs를 포함하고, 히알루로난과 거대 응집물을 형성하여 기계적 지지체를 제공하는 연골에서 전형적으로 발견된다. 데코린(decorin)은 주로 콘드로이틴 설페이트 및 데르마탄 설페이트 GAGs로 구성된 결합 조직의 다른 예시적인 GAG이다. 이는 I형 콜라겐 피브릴에 결합한다. 페르레칸(Perlecan) 및 베타글리칸(betaglycan)은 ECM의 다른 예시적인 프로테오글리칸이다. 모든 프로테오글리칸이 ECM 과 연합하는 것은 아니고; 예를 들어 세르글리신(serglycin)은 그것이 분비성 분자의 포장 및 저장을 돕는 경우 분비성 소포와 연합하고, 신데칸(syndecans)은 세포 표면에서 발견되며, 공-수용체로써 작용한다(Albert 등, "Cell Junctions, Cell Adhesions and the Extracellular Matrix" *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Publishers, 1994. pp. 972-978).

[0265] 헤파란 설페이트 프로테오글리칸(HSPGs)은 척추동물 및 무척추동물 조직의 광범위한 세포의 세포 표면 및 세포외 기질(ECM)과 연합하는 어디에나 존재하는 거대분자이다 (Wight, T. N., Kinsella, M. G., and Qwarnstromn, E. E. (1992) *Curr. Opin. Cell Biol.*, 4,793-801; Jackson, R. L., Busch, S. J., and Cardin, A. L. (1991) *Physiol. Rev.*, 71,481-539; Wight, T. N. (1989) *Arteriosclerosis,* 9,1-20; Kjellen, L., and Lindahl, U. (1991) *Annu. Rev. Biochem.*, 60,443-475; and Ruoslahti, E., and Yamaguchi, Y. (1991) *Cell*, 64,867-869). 기본적 HSPG 구조는 여러개의 선형 헤파란 설페이트가 공유 결합된 단백질 중심으로 이루어져 있다. 다당 사슬은 전형적으로 N- 및 O-연결 설페이트(황산) 부위 및 N-연결 아세틸 기와 다양한 정도로 치환된, 반복 헥수론산 및 D-글루코사민 이당 유닛으로 이루어져 있다. 세포 부착, 성장 및 분화에서 ECM 분자의 관여에 대한 연구는 배아 형태형성, 혈관형성, 전이, 신경돌기 성장 및 조직 재생에서 HSPGs 의 중심적 역할을 밝혔다. 다수의 단백질에 결합하는 그들의 능력에 있어서 독특한 헤파란 설페이트(HS) 사슬은 널리 다양한 이펙터 분자가 세포 표면에 달라 붙는 것을 보장한다. HSPGs 는 또한 혈관의 중요한 성분이다. 큰 혈관에서, 이들은 맥관 내막 및 내부 매질에 주로 모여있으며, 반면 모세혈관에서 이들은 이들이 내피세포의 증식 및 이동을 지지하고, 모세혈관 벽의 구조를 안정화하는 경우 내피밑의 기저막에서 주로 발견된다. ECM 거대분자, 예컨대, 콜라겐, 라미닌 및 피브로넥틴과, 원형질막의 상이한 부착 부위와 상호작용하는 HSPGs의 능력은 ECM 성분들의 자가-조립 및 불용성에서 뿐만 아니라 세포 부착 및 이동(locomotion)에서 상기 프로테오글리칸에 대한 핵심 역할을 시사한다.

[0266] **ii. 히알루론산**

[0267] 히알루론산(HA; 또한 히알루로난이라 불림)은 물을 끌어당기는 큰 GAG이며, 물과 결합시, 점착성의, 겔-유사한 형태로 존재한다. 따라서, HA는 윤활제로서 제공되며, 겔-유사 결합 조직을 함께 잡아준다. HA는 이당류의 중합체이며(때때로 길이가 25,000 반복만큼 됨), 2개의 변형된 단당의 반복 유닛으로 이루어져 있다: 글루쿠론산 및 N-아세틸 글루코사민. HA는 많은 결합 조직의 ECM의 부분이다. HA는 피부에서 가장 많은 양으로 발견되고, 몸의 HA의 거의 50% 가 피부에서 발견된다. HA는 물을 잡아둠으로써 피부에 계속적 수분을 공급한다. 노화 등에 의한 HA의 생산 감소는 주름지고 건강하지 못한 피부를 초래한다.

[0268] HA는 또한, 주로 그의 수용체 CD44를 통하여, 배아 발생 및 형태 형성, 상처 치유, 회복 및 재생, 염증 및 암 진행 및 침습 동안 세포 행동을 조절하는 기능을 한다(Harada 등(2006) *J. Biol. Chem.*, 8:5597-5607). HA는 히알루로니다아제에 의해 분해된다. HA의 분해 산물은 손상되거나 성장하는 조직 및 다양한 염증성 상태에서 발견될 수 있다. HA 절편은 혈관형성을 촉진하고, 조직 손상 및 피부 이식에서 대식세포 및 수상돌기세포에 의한

사이토카인 생산을 자극할 수 있다.

[0269] **2. 피부의 조직학**

[0270] 피부는 여러 개의 구별되는 층, 주로는 표피 및 진피로 이루어져 있다. 표피는 외배엽으로부터 유래한 특수화된 상피이고, 그 아래가 진피이며, 이는 중배엽의 유도체이고, 혈관이 밀집한 결합 조직이다. 이들 2개 층은 서로 견고하게 결합되어 있으며, 몸의 상이한 영역에서 전체 두께 약 0.5 내지 4mm로 변하는 지역을 형성한다. 진피 아래는 느슨한 결합 조직의 층이며, 이는 특징에 있어서 그물코 모양(areolar)에서 지방질로 다양하다. 이는 피하조직(hypodermis)라고 언급되나, 전형적으로 피부의 일부라고 고려되지는 않는다. 진피는 한 층으로부터 다른 층을 통과하는 결합 조직 섬유에 의해 피하조직에 연결되어 있다.

[0271] **a. 표피**

[0272] 표피는 진피 바로 위의 피부 층이며, 피부의 표면 층이다. 표피의 주된 기능은 물 손실, 화학적 손상 및 병원균의 침입에 대한 보호 장벽으로써 작용하는 것이다. 표피는 주로 케라티노사이트로 이루어진 약 0.1 내지 1.5 밀리미터 두께인 약 15 세포 층의 얇은 층이다(Inlander, Skin, New York, N.Y.: People's Medical Society, 1-7(1998)). 표피는 그 자체로 케라티노사이트의 분화 상태에 기초하여 여러 층으로 나뉜다(예컨대, 기저 세포층(stratum basale), 유극층(stratum spinosum), 과립층(stratum granulosum), 투명층(stratum lucidum), 각질층(stratum corneum)). 케라티노사이트는 케라티노사이트 줄기세포로부터의 기저층에서 유래한다. 케라티노사이트가 성장하고 분리됨에 따라 이들은 점진적 분화를 겪고 결국 이들이 편평상피세포(또한 코르네오사이트(corneocyte)라고 불림)라 불리는, 무핵의, 납작하고, 매우 케라틴화된 세포의 층을 형성하는 경우 각질층에 이르게 된다. 코르네오사이트로 이루어진 것 이외에, 각질층은 또한 피지를 포함한다. 피지는 피지선에 의해 분비되며, 이는 대개 모발로-덮힌, 모낭에 연결된 지역에서 발견된다. 피지는 코르네오사이트를 서로 지탱하고, 수분을 지탱하는 것을 도와주는 약한 산성 층이다. 이러한 산성은 피지를 구성하는 양성 아미노산, 락트산 및 지방산의 존재에 기인한다. 따라서, 피부 표면의 pH 는 일반적으로 5 내지 6 사이, 전형적으로 약 5.5이다. 피지는 모발 및 피부에 방수 작용을 하고, 이들이 건조하고, 잘 부서지고, 갈라지는 것을 방지하고, 또한 피부의 미생물의 성장을 억제한다. 용어 "산성 막(acid mantle)"은 피부의 대부분 지역에 수용성 물질의 존재를 의미한다.

[0273] **b. 진피**

[0274] 피부의 결합 조직이 진피라 불린다. 진피는 1.5 내지 4 밀리미터 두께이다. 피부에서 진피는 ECM 성분들을 포함하며; 주된 단백질 성분은 콜라겐 및 엘라스틴이다. 진피는 포어(pore)라 불리는 피부 내 구멍, 또는 여드름, 모낭, 신경 종말, 및 혈관 및 림프관을 통하여 물질을 분비하는 땀샘 및 기름샘을 포함한 대부분의 피부 구조물에 대한 거주지이다(Inlander, Skin, New York, N.Y.: People's Medical Society, 1-7(1998)).

[0275] **c. 피하조직**

[0276] 진피 아래가 피하조직이며, 이는 지방층이며, 피부의 가장 깊은 층이다. 이는 체열 저장을 위한 단열제 및 기관 보호를 위한 충격 흡수제 모두로서 작용한다(Inlander, Skin, New York, N.Y.: People's Medical Society, 1-7(1998)). 또한, 피하조직은 에너지 보존을 위한 지방을 보관한다.

[0277] **3. ECM의 질환**

[0278] 특정 질환 및 상태는 ECM 성분들의 이상 발현 또는 생산에 기인한 세포외 기질의 건축의 결함 또는 변화에 기인하다. 예를 들면, 상처 치유시 발생하는 것과 같은 어떤 염증성 조건에서, 사이토카인이 분비되며 이는 섬유아세포를 자극하여 ECM 성분, 예컨대 콜라겐을 분비시킨다. ECM 성분들은 축적되고, 지역적으로 침착되어 광범위한 섬유증 상태(fibrotic condition)를 초래한다. 기질 침착은 많은 만성적 염증성 질환 및 다른 질환 및 상태에서 빈번한 특징이다. 이들 중에 켈로이드(keloid) 및 비후성 반흔(hypertrophic scars)과 같은 반흔, 듀피트렌 증후군, 폐로지병 및 림프부종과 같지만 이에 제한되지 않는 콜라겐-매개 질환이 포함된다. 셀룰라이트가 또한 증가된 지방형성에 추가로 콜라겐의 비정상적 섬유로 된 격막 네트워크를 초래하는 결합 조직 기질 내 변경으로 특징지어지는 현저한 ECM의 질환이다 (Rawlings 등(2006) Int. J Cos. Science, 28:175-190).

[0279] 기질 성분의 이상 발현 및 과다생산, 이들의 축적 및 원치않는 침착의 초래로 특징지어지는 ECM 의 질환 및 상태는 본원에서 제공되는 활성화가능한 기질-분해효소에 의해 치료될 수 있다. 생체내 투여시 상기 효소의 시간적 활성화에 의하여, 상기 질환 및 상태의 치료가 기질 성분들의 효소적 분해를 제한하도록 조절된다. 예를 들면, 기질 분해 작용의 지속시간을 제한함으로써 제어되지 않은 단백질 분해와 관련된 원치않는 부작용이 최소화

된다.

[0280] C. 기질-분해효소

[0281] 본원에서는 활성화가능한 기질-분해효소를 포함하는 조성물, 조합물 및 용기, 및 활성화가능한 기질-분해효소를 이용하여 ECM-매개 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 제공된다. 기질-분해효소는 콜라겐, 엘라스틴, 피브로넥틴 및 프로테오글리칸을 포함하나 이에 제한되지 않는 ECM의 단백질 성분 또는 당단백질을 분해한다. 하나 이상의 ECM 성분을 절단하는 이들의 능력에 의하여, 본원에서 제공되는 활성화가능한 기질-분해효소는 조직의 기질, 특히 하나 이상의 ECM 단백질의 과다 또는 콜라겐과 같은 하나 이상의 ECM 단백질 내 풍부한 섬유성 조직의 원치않는 축적에 기인한 구조적 결함 또는 변화를 나타내는 것들을 변경하기 위하여 사용될 수 있다. 따라서, 상기 효소들은 ECM 단백질이 관여하는 질환 또는 상태를 치료하는데 유용하다.

[0282] 기질-분해효소 중에 프로테아제 및 글리코실 가수분해효소(glycosyl hydrolases)가 있다. 따라서, 기질-분해효소들은 표적 단백질 내 아미노산 또는 폴리펩티드 기질의 서열을 인식하는 단백질-분해 효소 및 에스테르 결합 또는 글리코실 기와 같은 비-펩티드 결합을 인식하는 가수분해효소인 단백질들을 포함한다. 프로테아제 중에 세린, 시스테인, 아스파르트산 및 메탈로-프로테아제 패밀리의 엑소프로테아제(exoprotease)가 있다. 기질 서열의 인식 시, 프로테아제는 표적 단백질의 가수분해 또는 절단을 촉매한다. 상기 표적 단백질의 가수분해는, 표적 단백질의 전장 서열의 내용 안에서 펩티드 결합의 위치에 종속하여, 표적을 불활성화하거나, 일부 경우에는 활성화한다.

[0283] 여러 독특한 종류의 촉매 기전이 프로테아제에 의해 사용된다(Barret 등(1994) *Meth. Enzymol*. 244:18-61; Barret 등(1994) *Meth. Enzymol* 244:461-486; Barret 등(1994) *Meth. Enzymol*. 248:105-120; Barret 등(1994) *Meth. Enzymol*. 248:183-228). 그들의 촉매 기전에 기초하여, 펩티드 결합을 절단하는 프로테아제는 세린-, 시스테인-, 아스파르트산-. 트레오닌- 및 메탈로-프로테아제로 하위-분류된다. 세린-형 펩티다아제는 그 활성 중심 내에 포함된 세린 잔기를 가지며, 아스파르트산-형 펩티다아제는 촉매 중심 내에 2개의 아스파르트산을 가지며, 시스테인-형 펩티다아제는 시스테인 잔기를 가지며, 트레오닌-형 펩티다아제는 트레오닌 잔기를 가지며, 메탈로-펩티다아제는 촉매 기전에서 금속 이온을 이용한다. 프로테아제의 촉매 활성은 표적 기질을 절단하기 위해 요구된다. 세린 및 메탈로프로테이나제(serine and metalloproteinases)는 중성 pH에서 가장 활성인 반면, 리소좀에서 주로 발견되는 시스테인 및 아스파르트산 프로테아제는 산성 pH 최적을 가진다. 따라서, 리소좀 프로테아제는 시스테인의 프로테아제 및 아스파르트산 프로테아제 패밀리를 포함한다. 효소들의 다른 패밀리는 에스테르 결합에 작용하는 에스테라아제(esterases) 및 O- 또는 S-글리코실 화합물 또는 N-글리코실 화합물을 가수분해하는 글리코라아제(glycolases)와 같은 가수분해효소를 포함한다. 글리코실 가수분해효소의 예가 헤파라나제이다.

[0284] 기질-분해효소의 예는 표 3에 기재되어 있다(예를 들어, Chapman 등, *Am J.* Physiol Heart Circ. Physiol.(2004) 286:1-10; Iozzo RV, *Proteoglycans:Structure, biology, and Molecular Interactions*, CRC Press(2000), pp. 94-96; Owen(1999) J. Leuk. Biol., 65:137-150; Buhling 등(2004) *Eur. Respir. J.*, 23:620-628; Thomas Kreis and Ronald Cale, *Extracellular Matrix, Anchor and Adhesion Proteins*, Oxford University Press(1999) pp. 515-523; Ian M. Clark and Gillian Murphy. "Matrix Proteinases," in Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism, Academic Press(2006), pp. 181-198; Buck 등(1992) Biochem J., 282:273-278 참조). 예시적인 프로테아제 각각의 뉴클레오티드 서열(mRNA) 및 전구체 폴리펩티드의 코드화된 아미노산 서열에 대한 서열 인식자(서열번호:SEQ ID NO)가 상기 표에 묘사되어 있다. 예시적인 프로테아제 각각의 프로단백질(proprotein)의 아미노산 서열 뿐만 아니라 프로펩티드에 상응하는 프로단백질 내 아미노산 위치에 대한 서열 인식자(서열번호:SEQ ID NO)가 상기 표에 묘사되어 있다. 변이가 또한 대립형질 및 종 변이체 및 기타 당업계에 알려진 변이체 중에 존재하며, 그러한 변이체는 또한 활성화가능한 효소로써 고려된다. 표는 또한 각 효소에 대한 예시적인 ECM 표적 기질을 기재하고 있다. 상기 기질에 대한 참조는 참조 및 예시를 위한 것이며, 모든 표적 기질의 완전한 리스트를 나타낼 의도는 아니다. 당업자라면 본원에 기재된 어느 것과 같은 통상적인 분석법을 사용하여 원하는 효소에 대한 ECM 표적 기질을 알거나 경험적으로 결정할 수 있다.

[0285] 기질-분해효소는 천연 원료로부터 분리, 세포, 조직 및 개체 내에서 재조합적으로 생산된 단백질의 분리를 포함한 당업계에 공지된 임의의 방법 및 재조합 방법 및 인실리코(*in silico*) 단계를 포함하는 방법, 합성 방법 및 당업자에게 알려진 임의의 방법에 의하여 제조되거나 분리될 수 있다. 전형적으로, 효소는 불활성인 형태로 제조되거나 분리된다. 조건적 활성화는 하기 기재된 바와 같이 달성될 수 있다.

[0286] [표 3] 기질-분해효소

프로테아제	기질	효소 데이터뱅크 접근코드 (EC) www.expasy.ch/sprot/enzyme.html	유전자 은행 번호	서열번호		
				전구체		성숙
				nt	aa (시그널 서열의 aa(ss); 프로-펩티드의 aa(pp)	aa
세린 프로테아제						
췌장 엘라스타제 (PE1; 엘라스타제-1)	엘라스틴	3.4.21.36	Q9UNI1; NM_001971	19	20 (ss aa 1-8; pp aa 9-18)	21
엘라스타제-2A	엘라스틴	3.4.21.71	P08217; NM_033440	22	23 (ss aa 1-16; pp aa 17-28)	24
엘라스타제-2B	엘라스틴	3.4.21.71	P08218; NM_015849	25	26 (aa aa 1-16; pp aa 17-28)	27
호중구 엘라스타제 (NE; 백혈구 엘라스타제; 엘라스타제-2)	엘라스틴, 피브로넥틴, 라미닌, 콜라겐 II, IV, VI형 프로테오글리칸	3.4.21.37	P08246 NM_001972	28	29 (ss aa 1-17; pp aa 28-29)	30
프로테이나제-3 (PR-3; 미엘로블라스틴)	엘라스틴, 피브로넥틴, 라미닌, 비트로넥틴, 콜라겐 IV형	3.4.21.76	P24158 NM_002777	31	32 (ss aa 1-25; pp aa 26-27, 249-256)	33
내인성 혈관 엘라스타제 (EVE; 조직 엘라스타제; 보체인자 D)	엘라스틴	3.4.21.46	S73894 (*Rattus sp.*)	34	35 (ss aa 1-20; pp aa 21-25)	36
카텝신 G	콜라겐 IV형, 라미닌, 피브로넥틴, 프로테오글리칸, 엘라스틴	EC 3.4.21.20	P08311 NM_001911	37	38 (ss aa 1-18; pp aa 19-20)	39
비만세포 키마제	콜라겐 IV형, 라미닌, 피브로넥틴, 프로테오글리칸	3.4.21.39	P23946 NM_001836	40	41 (ss aa 1-19; pp aa 20-21)	42
비만세포 트립타제	피브로넥틴, 피브리노겐, 콜라겐 IV형, 프로테오글리칸	3.4.21.59	Q9BZJ3 NM_012217	43	44 (ss aa 1-18; pp aa 19-30)	45

[0287]

[0288]

플라스민	프로테오글리칸, 피브로넥틴, 라미닌	3.4.21.7	P00747 NM_000301	46	47 (ss aa 1-19; pp aa 20-97)	48
트롬빈	프로테오글리칸	3.4.21.5	P00734 NM_000506	49	50 (ss aa 1-24; pp aa 25-43)	51
그랜자임 B	프로테오글리칸	3.4.21.79	P10144 NM_004131	52	53 (ss aa 1-18; pp aa 19-20)	54
시스테인 프로테아제						
카텝신 S	엘라스틴, 콜라겐	EC 3.4.22.27	P25774 NM_004079	55	56 (ss 1-16; pp 17-114)	57
카텝신 K	엘라스틴, 콜라겐 I형 및 III형	EC 3.4.22.38	P43235 NM_000396	58	59 (ss aa 1-15; pp aa 16-114)	60
카텝신 L	엘라스틴, 콜라겐 I형 및 IV형	EC 3.4.22.15	P07711	61	62 (ss aa 17; pp aa 18-113)	1
카텝신 B	콜라겐 IV형, 라미닌, 피브로넥틴	EC 3.4.22.1	P07858 NM_001908	63	64 (ss aa 1-17; pp aa 18-79)	65
카텝신 C	프로테오글리칸 (데코린)	EC 3.4.14.1	P53634 NM_001814	178	179 (ss aa 1-24; pp aa 135-230)	180
카텝신 H	피브로넥틴	EC 3.4.22.16	P09668 X16832	66	67 (ss aa 1-22; pp aa 23-97)	68
카텝신 F	콜라겐 절편	EC 3.4.22.41	Q9R013 NM_019861 (*Mus musculus*)	69	70 (ss aa 1-19; pp aa 20-248)	71
카텝신 F	콜라겐 절편	EC 3.4.22.41	Q9UBX1 NM_003793	181	182 (ss aa 1-19; pp 20-270)	183
카텝신 O	피브리노겐	EC 3.4.22.42	Q8BM88 NM_177662 (*mus musculus*)	72	73 (aa aa1-23; pp aa 24-98)	74
카텝신 O	피브리노겐	EC 3.4.22.42	P43234 NM_001334	184	185 (ss aa 1-23; pp aa 24-107)	186
카텝신 R		EC3.4.22.-	Q9JIA9 NM_020284 (*mus musculus*)	75	76 (ss aa 1-17; pp aa 18-114)	77

카텝신 V (카텝신 L2)	콜라겐	EC 3.4.22.43	O60911 NM_001333	187	188 (ss aa 1-17; pp aa 18-113)	189
카텝신 W		EC 3.4.22.-	P56202 NM_001335	78	79 (ss aa 1-21; pp aa 22-127)	80
칼페인 1	피브로넥틴, 비트로넥틴, 프로테오글리칸	EC 3.4.22.52	칼페인 1 큰 소단위: P07384 NM_005186	81		82
칼페인 2	피브로넥틴, 비트로넥틴, 프로테오글리칸	EC3.4.22.53	칼페인 2 큰 소단위: P17655 NM_001748	83	84 (aa 1 개시 메티오닌)	85
		칼페인 작은 소단위 1 (칼페인 1 및 2 큰 소단위와 연합 P04632 NM_001749		86		87
레구메인		EC 3.4.22.34	Q99538 NM_005606	190	191 (ss aa 1-17; pp aa 324-433)	192
카텝신 Z (카텝신 X)		EC 3.4.22.-	Q9UBR2 NM_001336	193	194 (ss aa 1-23; pp aa 24-61)	195
아스파르트산 프로테아제						
카텝신 D	프로테오글리칸	EC 3.4.23.5	P07339 NM_001909	88	89 (ss aa 1-18; pp aa 19-64)	90
카텝신 E	프로테오글리칸	EC 3.4.23.34	P14091 이소형 a NM_001910 이소형 b NM_148964	91 94	92 (ss aa 1-17; pp aa 18-53) 95 (ss aa 1-17; pp aa 18-53)	93 96
메탈로-프로테아제						
MMP-1 (콜라게나제-1)	콜라겐 I, II, III, VII, VIII, X, XI, 젤라틴, 프로테오글리칸, 피브로넥틴, 당단백질	3.4.24.7	P03956, NM_002421	97	98 (ss aa 1-19; pp aa 20-99)	99
MMP-8 (콜라게나제-2)	콜라겐 I, II, III, 아글리칸	3.4.24.34	P22894 NM_002424	100	101 (ss aa 1-20; pp aa 21-100)	102

[0289]

[0290]

MMP-13 (콜라게나제-3)	콜라겐 I, II, III, IV, VI, IX, X, XIV, 젤라틴, 프로테오글리칸, 피브로넥틴, 당단백질	3.4.24.-	P45452 NM_002427	103	104 (ss aa 1-19; pp aa 20-103)	105
MMP-18 (콜라게나제-4)	콜라겐 I	3.4.24.-	*Xenopus laevis* O13065	106	107 (ss aa 1-17; pp aa 18-99)	108
MMP-2 (젤라티나제 A)	젤라틴, 콜라겐 I, II, III, IV, V, VII, X, XI, 엘라스틴, 피브로넥틴, 라미닌, 프로테오글리칸, 당단백질	3.4.24.24	P08253 NM_004530	109	110 (ss aa 1-29; pp 30-109)	111
MMP-9 (젤라티나제 B)	젤라틴, 콜라겐 IV, V, VI, XIV, 엘라스틴, 라미닌, 프로테오글리칸, 당단백질	3.4.24.35	P14780 NM_004994	112	113 (ss aa 1-19; pp aa 20-93)	114
MMP-3 (스트로멜리신-1)	피브로넥틴, 엘라스틴, 라미닌, 젤라틴, 프로테오글리칸, 당단백질, 콜라겐 III, IV, V, VII, IX, X, XI	3.4.24.17	P08254 NM_002422	115	116 (ss aa 1-17; pp aa 18-99)	117
MMP-10 (스트로멜리신-2)	콜라겐 III, IV, V, 엘라스틴, 젤라틴, 피브로넥틴, 아글리칸	3.4.24.22	P09238 NM_002425	118	119 (ss aa 1-17; pp aa 18-98)	120
MMP-11 (스트로멜리신-3)	젤라틴, 피브로넥틴, 라미닌, 콜라겐 IV	3.4.24.-	P24347 X57766	121	122 (ss aa 1-31; pp aa 32-97)	123

[0291]

MMP-7 (매트릴리신)	피브로넥틴, 라미닌, 엘라스틴, 젤라틴, 콜라겐 I, IV, 프로테오글리칸, 당단백질	3.4.24.23	P09237 NM_002423	124	125 (ss aa 1-17; pp aa 18-94)	126
MMP-26 (매트릴리신-2)	콜라겐 IV, 피브로넥틴, 젤라틴, 프로테오글리칸	3.4.24.-	Q9NRE1 NM_021801	127	128 (ss aa 1-17; pp aa 18-89)	129
MMP-12 (메탈로엘라스타제)	엘라스틴, 피브로넥틴, 라미닌, 콜라겐 I, IV, V, 젤라틴, 프로테오글리칸, 당단백질	3.4.24.65	P39900 NM_002426	130	131 (ss aa 1-16; pp aa 17-105)	132
MMP-14 (MT1-MMP)	콜라겐 I, II, III, 젤라틴, 아글리칸, 피브로넥틴, 라미닌, 프로테오글리칸,당단백질	3.4.24.80	P50281 NM_004995	133	134 (ss aa 1-20; pp aa 21-111)	135
MMP-15 (MT2-MMP)	아글리칸, 피브로넥틴, 라미닌, 당단백질	EC 3.4.24.-	P51511 NM_002428	136	137 (ss aa 1-41; pp aa 42-131)	138
MMP-16 (MT3-MMP)	콜라겐 III, 피브로넥틴, 라미닌, 젤라틴, 프로테오글리칸	EC 3.4.24.-	P51512 NM_005941	139	140 (ss aa 1-31; pp aa 32-119)	141
MMP-17 (MT4-MMP)	젤라틴	EC 3.4.24.-	Q9ULZ9 AB021225	142	143 (ss aa 1-38; pp aa 39-128)	144
MMP-24 (MT5-MMP) 투과막(transmembrane)	피브로넥틴, 젤라틴, 프로테오글리칸	EC 3.4.24.-	Q9Y5R2 NM_006690	309	310 (ss aa 1-52; pp aa 53-155)	311

MMP-25 (MT6-MMP) GPI 앵커	콜라겐 IV, 젤라틴, 피브로넥틴, 프로테오글리칸	EC 3.4.24.-	Q9NPA2 NM_022468	312	313 (ss aa 1-21; pp aa 22-107)	314
MMP-19	콜라겐 IV, 젤라틴, 라미닌, 아글리칸, 피브로넥틴, 당단백질	EC 3.4.24.-	Q99542 NM_002429	145	146 (ss aa 1-18; pp aa 19-97)	147
MMP-20 (에나멜리신)	아글리칸	EC 3.4.24.-	O60882 Y12779	148	149 (ss aa 1-22; pp aa 23-107)	150
MMP-x (MMP-21) (XMMP)	확립된 기질 없음	EC 3.4.24.-	O93470 NM_001085816 (*Xenopus*)	151	152 (ss aa 1-22; pp aa 23-180)	153
MMP-21	젤라틴	EC 3.4.24.-	Q8N119 NM_147191	315	316 (ss aa 1-24; pp aa 25-144)	317
MMP-23 CA-MMP	젤라틴	EC 3.4.24.-	O75900 AJ005256	318	319	320
MMP-27 CMMP	젤라틴	EC 3.4.24.-	Q9H306 NM_022122	321	322 (ss aa 1-17; pp aa 18-98)	323
MMP-28 (에피리신)		EC 3.4.24.-	Q9H239 NM_024302	324	325 (ss aa 1-22; pp aa 23-122)	326
ADAMTS-1	아글리칸	EC 3.4.24.	Q9UHI8 NM_006988	157	158 (ss aa 1-49; pp aa 50-252)	159
ADAMTS-2	프로콜라겐 I, 프로콜라겐 II	EC 3.4.24.	O95450 AJ003125	160	161 (ss aa 1-29; pp aa 30-253)	162
ADAMTS-3	프로콜라겐 II	EC 3.4.24.14	O15072 NM_014243	163	164 (aa 1-229)	165
ADAMTS-4 (아글리카나제-1)	아글리칸	EC 3.4.24.82	O75173 NM_005099	166	167 (ss aa 1-51; pp aa 52-212)	168
ADAMTS-5 (아글리카나제-2)	아글리칸	EC 3.4.24.	Q9UNA0 NM_007038	169	170 (ss aa 1-16; pp aa 17-261)	171

[0292]

ADAMTS-14	프로콜라겐 I	EC 3.4.24.	Q8WXS8 이소형 a NM_139155 이소형 a NM_080722	172 175	173 (ss aa 1-22; pp aa 23-252) 176 (ss aa 1-22; pp aa 23-252)	174 177
기타						
헤파라나제	프로테오글리칸	EC 3.2.-.-	Q9Y251 AF152376	154	155 (ss aa 1-35; pp aa 110-157)	156

[0293]

[0294] **1. 효소 활성화**

[0295] 대부분의 프로테아제는 불활성 형태로써 합성되고 분비되며, 활성이 되도록 하기 위해 추가의 처리를 요한다.

활성화는 전형적으로 효소 활성 부위를 노출시키는 구조적(conformational), 입체적(steric) 또는 다른 변화에 의해 달성된다. 칼페인(calpain)은 예외이나, 모든 프로테아제 효소는 전형적으로 자이모겐으로써 합성된다. 자이모겐 활성화는 프로테아제가 항상 활성인 형태로 존재한다면 발생할 수 있는 원치않는 단백질 분해를 막아준다. 일반적으로, 자이모겐은 프로테아제의 활성 부위를 입체적으로 방해하고, 프로테아제의 활성 부위에 대한 기질의 접근을 막는 N-말단 부분(또는 프로세그먼트(prosegment) 또는 프로리전(proregion))을 포함한다. 자이모겐의 프로세그먼트는 2 잔기에서 150 잔기까지의 크기의 범위에 있다. 프리프로엔자임(preproenzyme) 형태로부터 분비시, 프로엔자임(프로세그먼트를 포함)은 불활성이다.

[0296] 자가촉매적으로 또는 다른 프로테아제에 의하여 자이모겐의 프로세그먼트의 단백질 가수분해적 제거시, 효소의 활성 부위가 노출되어 성숙한 프로테아제, 및 전형적으로 활성화를 초래한다. 그러나, 일부 경우에는 부가적인 보조인자가 또한 완전한 활성화를 위해 요구된다. 예를 들면, pH 변화는 시스테인, 아스파르트산 및 메탈로프로테아제 패밀리의 효소의 활성화를 유발한다. 낮은 pH는 자이모겐 전환 동안 프로세그먼트의 기질로써의 민감성을 증가시키는 작용을 하거나 프로세그먼트 또는 효소의 구조적 변화를 야기한다(Jerala 등(1998) J Biol. Chem., 273:11498-11504). 시스테인 및 아스파르트산 프로테아제 패밀리의 카텝신과 같은 리소좀 효소는 완전한 활성화가 달성되기 전에 산성 조건을 필요로 한다. pH 이외에, 다른 보조인자는 염 농도, 환원제 예컨대 시스테인, DTT 및 TCEP, 금속이온 예컨대 칼슘, 열 또는 온도를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 따라서, 자이모겐 전환의 다양한 기전이 존재하며, 프로테아제 패밀리마다 다양하다(Khan 등(1998) *Protein Science*, 7:815-836; Khan 등(1999) PNAS, 96: 10968-10975 참조). 예를 들면, 활성 효소로의 자이모겐 전환은 종종 자가촉매작용 또는 다른 프로테아제의 작용, pH의 변화 또는 부수적인 분자 또는 이온의 관여, 또는 상기 조건들의 조합 내지 하나 이상의 결과로써 발생한다. 시간 및 작용 위치에 대한 추가적 조절이 종종 단백질 억제제에 의해 달성된다(Stroud 등(1977) Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 6:177-93).

[0297] **a. 세린 프로테아제**

[0298] 분비된 효소 및 세포질 저장 세포소기관 내 격리된 효소를 포함하는 세린 프로테아제(SPs)는 혈액 응고, 상처 치유, 소화, 면역 반응 및 종양 침습 및 전이를 포함한 다양한 생리학적 역할을 가진다. 많은 세린 프로테아제는 세포외 기질의 성분들을 분해한다(상기 표2 참조). 예를 들어, 세포외 기질(ECM)의 분해 및 리모델링에 관여하는 프로테아제는 조직 리모델링에 기여하며, 암 침습 및 전이에 필수적이다.

[0299] 세린 프로테아제 패밀리의 프로테아제의 활성은 그들의 활성 부위를 형성하는 한 세트의 아미노산 잔기에 종속적이다. 상기 잔기 중 하나는 항상 세린이다; 따라서 세린 프로테아제라 명명됨. 세린 프로테아제에 의한 표적 단백질의 절단 기전은 세린에 의한 표적 펩티드 결합의 친핵적 공격(nucleophilic attack)에 기초한다. 상기 촉매 세린은 기질의 잘릴 수 있는 펩티드 결합의 카르보닐 원자와 함께 공유-결합된 4면체 중간체를 형성한다. 많은 경우에서 상기 기(group)의 친핵성 성질은 히스티딘의 존재에 의해 개선되며, 아스파르트산에 의한 "양성자 받개 상태"에서 유지된다. 세린, 히스티딘 및 아스파르트산의 정렬된 측쇄들이 대부분 세린 프로테아제에 공통적인 촉매적 삼인조(triad)를 형성한다.

[0300] 대부분 세린 프로테아제는 전구체 형태인 자이모겐으로써 존재하고, 따라서 불활성이다. 촉매작용을 위한 프로테아제 활성 부위의 자이모겐 형태는 활성인 효소와 비교하여 비틀려있다. 실제로, 세린 프로테아제는 자이모겐과 프로테아제의 활성형 사이에 활성 부위에서 구조적 변화를 가지는 유일한 프로테아제 패밀리이다. 따라서, 상기 촉매 삼인조는 자이모겐 내에 존재하나, 프로엔자임으로부터의 비틀린 루프가 부분적으로 기질-결합 틈새를 방해한다. 결과적으로, 기질 폴리펩티드는 효과적으로 결합할 수 없고, 단백질 가수분해(proteolysis)가 일어나지 않는다. 오직 자이모겐의 형태와 구조가 변하고, 활성 부위가 열리는 활성화 후에, 단백질 가수분해가 일어난다.

[0301] 세린 프로테아제는 중성 pH에서 활성이다. 자이모겐 전환은 제한된 단백질 가수분해에 이어, 예컨대, 다른 프로테아제에 의한 매우 특이적인 촉매 절단 또는 자가-활성화에 의해 일어난다. 예를 들면, 불활성 프로트롬빈의 활성형 효소(트롬빈)로의 전환은 다른 응고 효소(Xa 요소)에 의한 프로세그먼트의 매우 특이적인 촉매 절단에 의해 달성된다. 다른 세린 프로테아제는 유사한 기전을 이용하나, 활성화 절단 부위가 상이하고, 따라서 세린 프로테아제는 전형적으로 상이한 전환효소(convertases)에 의해 활성화된다.

[0302] 그랜자임(granzymes) A 및 B, 카텝신 G(cathepsin G), 호중구 엘라스타제(neutrophil elastase), 프로테이나제 3(proteinase 3), 및 비만세포 트립타제(tryptase) 및 키마제(chymase)를 포함하나 이에 제한되지 않는 과립-연합 세린 프로테아제(granule-associated serine proteases)는 활성화를 위하여 이중의 단백질 가수분해를 필요로 한다. 상기 효소는 프리프로엔자임으로써 합성되고; 시그널 펩티드의 절단은 불활성인 프로엔자임 자이모

겐 형태를 생성한다. 과립-연합 세린 프로테아제는 효소의 N-말단에서 프로디펩티드(prodipeptide)를 포함하고, 또한 활성화를 위하여 제거되어야 하는 카르복실-말단 확장을 또한 포함한다. 프로디펩티드는 성숙한 효소의 촉매적으로 활성인 형성물로의 폴딩을 방해한다. 과립-연합 세린 프로테아제의 활성화는 카르복시-말단 확장 및 프로디펩티드 모두의 절단에 의해 달성된다. 카텝신 C는 적어도 일부의 과립-연합 세린 프로테아제 내 프로디펩티드의 절단에 원인이 되어 왔다(Kummer 등(1996) J Biol. Chem., 271:9281-9286).

[0303] **b. 시스테인 프로테아제**

[0304] 시스테인 프로테아제는 그의 활성 부위에 Cys-His 쌍을 포함하고, 그의 촉매적 활성화에는 시스테인 설피드릴기가 관여한다. 인접하는 히스티딘 잔기에 의한 시스테인 설피드릴의 탈양성자화(deprotonation)에 이어 펩티드 카르보닐 탄소에 시스테인의 친핵성 공격이 이어진다. 새로운 카르복시-말단이 시스테인 티올에 연결된 티오에스테르가 반응의 중간체이다(세린 프로테아제의 아실-효소 중간체와 비교할 수 있음). 시스테인 프로테아제는 파파인, 카텝신, 카스파제 및 칼페인을 포함한다. 이러한 다른 패밀리들의 시스테인 프로테아제의 활성화 기전이 상이하다.

[0305] **i. 카텝신**

[0306] 카텝신을 포함한, 파파인-유사 시스테인 프로테아제는 파파인과 구조적 유사성으로 관련있는 티올 종속적 엔도-펩티다아제의 한 패밀리이다. 이들은 (오른쪽 및 왼쪽에 대한) R 및 L로 표지된 도메인을 가지는 2개-도메인 단백질을 형성하며, 두 도메인으로부터의 루프는 기질 인식 틈새를 형성한다. 카텝신은 프로세그먼트를 포함하는 자이모겐으로써 합성되고; 프로세그먼트는 N-말단 억제성 프로세그먼트로서 작용한다. 비록 성숙한 효소 간에 약 25% 서열 동일성이 있지만, 프로세그먼트는 거의 서열 유사성을 나타내지 않는다. 프로세그먼트는 성숙한 효소의 강력한 억제제로써 기능한다. 프로세그먼트는 또한 중성 pH에서 합성 및 수송 동안 효소의 폴딩 및 안정성에 역할을 하는 것과 같은 다른 기능을 제공한다.

[0307] 시스테인 프로테아제 패밀리의 카텝신은 리소좀 효소이며, 따라서 pH 7 미만에서 최적으로 활성이며, pH 7 초과시 불활성이 된다. 카텝신은 불활성 전구체(즉, 자이모겐)로써 합성되며, 프로세그먼트의 단백질 가수분해 제거에 의해 활성화된다. 이는 단일-사슬 효소의 생성을 초래한다. 일반적으로, 단일 사슬 효소는 중쇄 및 경쇄를 포함하는 2개의 사슬 형태로 처리될 수 있다. 전형적으로, 상기 2개의 사슬은 비공유적 상호작용 또는 이황화 결합을 통해 서로 잡혀 있다. 따라서, 성숙한 카텝신은 단일-사슬 또는 2개-사슬 형태로 존재한다.

[0308] 프로세그먼트의 제거는 다른 프로테아제 또는 산성 pH에서 자가촉매적 활성화에 의한 활성화에 의하여 용이해질 수 있다(Turk 등(2001) The EMBO Journal, 20:4629-4633). 자이모겐 전환 과정의 pH 종속성은 프로세그먼트 내 보존된 염 다리에 의해 조절될 수 있다(예컨대, 서열번호:62에 기재된 프로카텝신 L 내 Asp82p 및 Arg38p 및 Glu87p 및 Arg48p). 더 낮은 pH에서 카르복실레이트 기의 양성자화에 의한 염 다리의 파괴는 프로세그먼트의 소수성 중심을 파괴하고, 활성 부위로부터 프로세그먼트의 분리를 초래한다(Khan 등(1998) *Protein Science*, 7:815-836). 염 다리의 형성을 제공하는 잔기는 카텝신 간에 상이할 수 있다. 예를 들면, 프로카텐신 B는 그의 pH-종속적 자이모겐 전환에 대하여 선택적인 염-다리 상호작용을 이용한다(Coulombe 등(1996) EMBO J., 15:5492-5503).

[0309] 산성 pH 조건은 성숙한 카텝신의 활성을 위하여 요구되며; 자이모겐 전환 그 자체는 효소 활성에 대하여 충분하지 않다. 활성을 위한 그의 필요에 추가로, 산성 pH는 또한 효소를 안정화한다. 더 높은 pH 에서 카텝신의 불활성화 및 불안정화는 활성 부위 $-S^-/H^+$ im- 이온 쌍의 이미다졸 부위의 탈양성자화 및 활성 부위 홈(groove)을 따른 구조의 "지퍼열림(unzipping)"에 의해 야기된다(Dehrmann 등(1995) Arch. Biochem. Biophys., 324:93-98). 따라서, 대부분의 카텝신은 산성 pH 에서 최적의 활성 및 안정성을 가진다. 예를 들면, 카텝신 B, F, H, K, L 및 V 는 산성 환경에서 최적의 활성이며, 중성 pH에서 매우 약하게 활성이거나 활성이 없다(Lutgens 등(2007) *The FASEB J.*, 21: 3029-3041). 일부 카텝신, 예컨대, 카텝신 L은 중성 pH에서 배양 후 빠르게 활성을 상실한다. 일부 카텝신은 중성 pH에서 배양 후 조차 효소적 활성을 유지하고, 따라서 생리학적 조건 하에서 기질 단백질을 분해할 수 있다. 카텝신 C 및 S는 가장 높은 pH 안정성을 가지는 것으로 발견되었으며, 반면 카텝신 K 및 V는 중간 pH 안정성을 나타낸다. 시험관내 시험은 카텝신 K가 중성 pH에서 피브릴 단백질을 분해할 수 있다는 것을 보여주었다(Buhling 등(2004) *Eur. Respir. J.*, 23:620-628).

[0310] **카텝신 L**

[0311] 카텝신 L(CatL)은 파파인 패밀리에 속하는 리소좀 산성 시스테인 프로테아제이다. 인간 카텝신 L 유전자는 17개 아미노산 시그널 펩티드, 96개-아미노산 프로펩티드 및 220개 아미노산 성숙 지역을 포함하는 333개 아미노산

시스테인 프로테아제를 코드화한다(서열번호:61 및 62 및 GenBank Accession No. P07711 참조). 카텝신 L은 또한 대립형질 및 종 변이체, 및 다른 변이체를 포함한다. 상기 변이체의 예는 서열번호:208 내지 223 및 234에 기재된 임의의 것이다. 카텝신 L은 불활성인 프로엔자임으로써 합성되며, 다른 프로테아제와 같이, 서열번호:62에 기재된 아미노산 서열의 아미노산 18-113에 상응하는 프로펩티드를 포함한다. 프로펩티드는 효소의 단백질 가수분해 활성을 억제한다. 프로펩티드 세그먼트는 또한 중성 내지 알칼리성 pH 의 변성 효과로부터 프로엔자임을 안정화하는 기능을 한다(Coulombe 등(1996) *The EMBO J.*, 15:5492-5503). 프로펩티드의 절단은 산성 조건 하에서 자가처리(autoprocessing)에 의해 일어나며, 활성이고 산성 조건 하에서 촉매 활성을 가지는 성숙한 효소를 생성한다. 성숙한 카텝신 L(서열번호:1에 기재)은 약 28 kDa의 단일 사슬 형태로써 및/또는 약 24 및 4 kDa의 2개-사슬 형태(각각 중쇄 및 경쇄)로써 존재할 수 있다. 카텝신 L의 대립형질 및 종 변이체는 공지되어 있다. 예시적인 종 변이체는 서열번호:208 내지 223에 기재되어 있는 임의의 것이며, 핵산 및 코드화된 폴리펩티드 및 시그널 서열 및 프로펩티드를 결여한 이들의 성숙한 형태를 포함한다. 예시적인 대립형질 변이체는 서열번호:234 에 기재된 임의의 것이다.

[0312] 카텝신 L은 주로 엔도좀 및 리소솜에 위치하고 있다. 성숙한 카텝신 L의 최적의 단백질 가수분해능은 약 5.5의 산성 pH에서 달성되며, 이는 중성 pH에서 불활성이다(Bohley P 등, "Intracellular Protein Turnover." in S. Holzer 및 H. Tschcsche(eds.). *Biological Functions of Proteinases*, pp. 17-34, Berlin: Springer-Verlag. 1979). 카텝신 L의 pH 최적은 이온 강도에 의해 영향을 받을 수 있으며, 따라서 최적 pH 는 완충액 간에 상이하다(Dehrmann 등(1995) *Arch. Biochem. Biophys.*, 324: 93-98). 프로카텝신 L은 성숙한 카텝신 L이 불활성화되는, 중성 및 약 알칼리성 pH 조건 하에서 안정하다(Dehrmann 등(1995) *Arch. Biochem. Biophys.*, 324: 93-98). 예를 들어, 산성 pH에서 상기 효소는 더욱 안정하고, 그 자신에 대해 덜 작용하나, 단백질 기질의 가수분해를 활발하게 촉매한다. 중성 또는 생리학적 pH에 더 근접한 pH에서, 그리고, 상승된 온도, 예컨대 37℃의 존재 하에 상기 효소는 기질로써 다른 단백질 기질보다 자신(자가촉매작용)을 선호하기 때문에 매우 불안정하다. 활성 카텝신 L에 첨가된다면, 환원제는 산성 및 생리학적 pH 모두에서 이들 활성을 증가시킬 수 있다.

[0313] 카텝신 L의 활성화된 형태는 7개 반의 시스테인 잔기를 가지며, 이는 3개의 이황화 시스테인 및 1개의 자유 시스테인(시스테인 프로테아제 패밀리 내에 보존된 활성 부위 Cys25)을 포함한다. Cys25의 환원된 설피드릴기(-SH)의 존재가 활성을 위하여 요구된다. 따라서, 시스테인과 같은 환원제 또는 글루타티온의 환원형의 존재는 활성 부위 설피드릴을 환원된 상태로 유지하는 것을 도울 수 있다. 대안적으로, 또는 추가로, 환원제는 이황화물을 환원시키고, 생체내 기질의 더 양호한 결합 및 촉매작용을 유발하는 보다 우호적인 단백질 구조(2차 및 3차)를 획득하는 것을 도울 수 있다.

[0314] 카텝신 L은 콜라겐, IL-8 전구체, 신경전달물질 전구체, 프로-엔케팔린 및 면역글로불린 경쇄-관련(AL) 아밀로이드 침전물 및 아조카제인을 포함하나 이에 제한되지 않는 단백질 기질을 분해한다(Barret & Kirschke (1981) Methods Enzymol., 80:535-561; Mason 등(1985) Biochem. J., 226:233-241). CatL은 Z-Phe-Ala-CHN2에 의해 빠르게 억제된다.

[0315] **ii. 칼페인**

[0316] 칼페인은 2개의 우세한 형태, μ-칼페인(칼페인 1) 및 m-칼페인(칼페인 2)로 존재하는 Ca^{2+}-의존적 세포질 시스테인 프로테아제이다. 칼페인 기질은 세포골격 단백질, 신호-전달(signal transducing) 효소, 전사 조절 인자 및 내재성 막 단백질(integral membrane protein)을 포함한다. ECM 성분들 중, 칼페인은 피브로넥틴, 비트로넥틴 및 프로테오글리칸을 분해한다(Ian M. Clark 및 Gillian Murphy. "Matrix Proteinases," in Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism, Academic Press(2006), pp. 181-198).

[0317] 칼페인은 불활성 헤테로이량체(및 ~80 kDa 및~ 30 kDa 서브유닛)로써 존재하며, 자가촉매작용을 위하여 Ca^{2+}을 필요로 한다. μ-칼페인 및 m-칼페인은 활성화를 위하여 요구되는 Ca^{2+}에 대한 그의 민감성에서 상이하며; μ-칼페인은 낮은 마이크로몰 칼슘 농도에서 최고치의-절반 수준으로 활성화되며, 이는 대략 m-칼페인을 활성화하기 위하여 요구되는 상기 농도 보다 더 낮은 자릿수(order of magnitude)이다(Meyer 등(1996) Biochem. J, 314:511-519). 활성화 시, 칼페인의 두개의 서브유닛 모두는 N-말단 프로세그먼트를 제거하고 칼슘 민감성을 증가시키는 제한된 자기분해(autolysis)를 겪는다. 자기분해된 프로테아제는 여전히 기질을 절단하기 위하여 칼슘을 필요로 하기 때문에 자기분해 그 자체로는 칼페인을 활성화하는데 충분하지 못하다(Meyer 등(1996) *Biochem. J.*, 314:511-519). 따라서, 칼페인의 지속된 활성화는 칼슘의 존재를 필요로 한다. 상기 칼슘 요구는 생리학적 Ca^{2+}농도보다 상당히 더 높으며, 이는 일반적으로 1μM이다. 예를 들어, 시험관내 μ-칼페인은 10 내지 50μM의

칼슘 농도를 필요로 하며, m-칼페인은 300 내지 500μM의 칼슘 농도를 필요로 한다(Hosfield 등(1999) *The EMBO J.*, 18:6880-6889). 칼슘 요구 때문에 칼페인은 지역적 칼슘 흐름 및/또는 막 결합에 의해 조절된다(Molinari 및 Carafoli(1997) *J Membr. Biol.*, 43:543-5). 칼파스타틴은 칼페인의 특이적인 세포성 억제제이다.

[0318] **c. 아스파르트산 프로테아제**

[0319] 아스파르트산 프로테아제는 ECM 성분들을 분해하는 것으로 보여진 리소좀 내에서 발견되는 어떤 프로테아제이다. 이들 중에는 카텝신 D 및 E가 포함된다. 활성을 위하여, 2개의 아스파르트산 잔기가 활성 부위에서 산/염기 촉매작용에 참여한다. 초기 반응에서, 하나의 아스파르트산은 활성 부위 H_2O로부터 양성자를 수용하고, 이는 펩티드 결합의 카르보닐 탄소를 공격한다. 동시에, 다른 아스파르트산은 펩티드 카르보닐 기의 산소에 양성자를 제공한다.

[0320] 아스파르트 프로테아제의 자이모겐 형태는 음전하의 세그먼트와 염다리를 형성하는 효소의 중심 부분과 상호작용하는 양전하의 N-말단 프로세그먼트를 포함한다. 프로세그먼트의 자리잡기 및 염다리의 형성 때문에, 기질은 활성 부위로의 접근으로부터 제한된다. 활성인 효소로의 자이모겐 전환은 낮은 pH에서 염다리의 파괴에 의해 일어난다. 낮은 pH 에 노출은 Asp 및 Glu 잔기의 카르복실레이트 측쇄의 양성자화를 초래하고, 프로세그먼트 및 성숙한 효소 사이의 염다리의 불안정화를 초래한다. 일단 제거되면, 프로세그먼트는 활성 효소에 의해 자가촉매적으로 분해된다. 프로세그먼트의 뒤이은 가수분해는 활성화가 비가역적이고, 방출된 프로세그먼트가 활성 효소의 경쟁적 억제제로써 작용하지 못할 것을 보장한다. 또한, 어떤 다른 부수적 분자도 전환을 위하여 요구되지 않는다(Khan 등(1998) *Protein Science*, 7:815-836). 그러나, 시스테인 프로테아제 패밀리의 카텝신과 마찬가지로, 산성 pH 조건이 성숙한 효소의 활성 및 안정성을 위해 요구된다.

[0321] **d. 메탈로프로테아제**

[0322] 메탈로프로테아제(또한 아연 프로테아제라고 불림)는 소화 효소 카복시펩티다아제, 세포에 의해 분비되는 다양한 기질 메탈로프로테아제(MMPs), ADAMs(디스인테그린 및 메탈로프로테아제 도메인), ADAMTS(디스인테그린 및 트롬보스폰딘 모티브를 갖는 메탈로프로테이나제 도메인) 및 리소좀 프로테아제를 포함한다. ADAMs 및 MMPs 를 포함하는 상기 효소들은 배아 발생, 세포 성장 및 분화, 염증성 반응, 상처 회복, 다발성 경화증, 관절염 및 암 진행 및 전이에 역할을 가진다(Manzetti 등(2003) *J of Computer-Aided Mol. Design,* 17: 551). 대부분의 MMPs(예컨대, 콜라게나제)는 예를 들면 조직 리모델링 동안 세포외 기질의 분해에 관여한다. 예를 들면, 상기 효소의 다수는 기저막 및 세포외 기질의 성분들을 절단할 수 있다.

[0323] 메탈로프로테아제는 촉매 활성을 위해 요구되는 효소의 활성 중심에서 Zn^{++} 이온을 포함한다. 메탈로프로테아제의 활성 부위의 아연 결합 모티브는 이미다졸 측쇄가 Zn^{++}에 리간드인 2개의 히스티딘 잔기를 포함한다. 촉매작용 동안, Zn^{++}는 활성 부위에서 물 분자의 산소 원자에 의한 카르보닐 탄소에의 친핵성 공격을 촉진한다. 활성 부위 염기(카르복시펩티다아제 내 글루탐산 잔기)는 공격하는 물 분자로부터 양성자를 추출함으로써 상기 반응을 용이하게 한다. 일반적으로, 상기 효소들은 그들의 활성 부위 내 공통의 아연 결합 모티브(HExxHxxGxxH) 및 활성 부위를 따라서 보존된 메티오닌 턴(turn)을 가진다. 히스티딘들 중 어느 하나의 돌연변이는 촉매 활성을 제거한다.

[0324] 메탈로프로테아제의 자이모겐 형태는 약 80 내지 100 잔기 길이의 프로세그먼트를 포함한다. 자이모겐 형태에서, 성숙한 효소의 기질 결합 부위 내 잔기 및 촉매 Zn^{++} 이온은 활성형에서와 동일한 구조적 위치 내에 있으며, 자이모겐 전환시 변하지 않는다. 효소는 프로세그먼트가 상기 부위를 가리도록 위치하여, 따라서 기질의 접근을 방해하기 때문에 불활성이다. 자이모겐의 활성 효소로의 전환은 성숙한 효소로부터의 프로세그먼트 절단에 기인하다. 다른 프로테아제에 의한 작용, 열, 수은함유 제제(mercurial agent)(예컨대, 4-아미노-페닐머큐릭 아세테이트), SH-반응성 제제, 반응성 산소 및 세제를 포함한 복수의 기전이 절단을 개시할 수 있다(예를 들어, Khan 등(1998) *Protein Science*, 7:815-836; Okada 등(1988) *Biochem J.*, 254:731-741; Okada & Nakanashi(1989) *FEBS Lett.*, 249:353-356; Nagase 등(1990) *Biochemistry*, 29:5783-5789; Koklitis 등(1991) *Biochem J.*, 276:217-221; Springman(1990) *PNAS*, 87:364-8; Murphy(1997) *Matrix Biol.*, 15:511-8 참조).

[0325] **e. 헤파라나제**

[0326] 헤파라나제는 특정 글리코사미노글리칸의 이화작용에 관여하는 글리코실화된 효소이다. 이는 특정 사슬내 위치

에서 헤파란 설페이트를 절단하는 엔도-β-글루쿠로니다제이다. 헤파라나제는 글리코실 가수분해효소 집단 A(glycosyl hydrolase clan A)의 구성원이며, 이는 2개의 보존된 산성 잔기, Glu^{225}에서 추정적 양성자 주개 및 Glu^{343}에서 친핵체를 포함하는 공통의 촉매 기전을 공유한다(Hulett(2000) *Biochemistry*, 39:15659-15667). T 및 B 림프구, 혈소판, 과립구, 대식세포 및 비만세포의 내피밑의(subendothelial) 세포외 기질(ECM)과의 상호작용은 헤파라나제 활성에 의한 헤파란 설페이트의 분해와 관련 있다.

[0327] 인간 헤파라나제 cDNA는 소포체(ER)로 이동시 시그널 펩티드에 의해 제거되는 시그널 펩티드 서열을 가지는 프리-프로-프로테인(pre-pro-protein)으로써 최초 합성되는 단백질을 코드화한다. 생성되는 65 kDa 프로엔자임 형태는 단백질 가수분해 절단에 의해 추가로 프로세싱되어 간섭하는(intervening) 6 kDa 절편의 절개를 초래하고, 8 kDa 폴리펩티드 및 50 kDa 폴리펩티드를 생성하여, 헤테로이량체를 형성한다. 성숙한 헤파라나제의 아미노산 서열이 서열번호:156에 기재되어 있다. 헤파라나제 활성 및 위치는 엄격히 조절된다. 예를 들면, 상기 효소는 지역적 pH 변화에 매우 민감하며, 종양 부근에 및 염증성 부위에 존재하는 산성 조건 하에서 높은 효소적 활성을 발휘하며, 생리학적 pH에서 활성이 없거나 거의 없다. 따라서, HS 스캐폴드의 헤파라나제-매개 절단은 pH-의존적 과정이며; 최대 효소 활성은 4 내지 6.8의 범위의 pH 값에서 달성된다(Gilat 등(1995) *J Exp. Med.*, 181:1929-1934; Goldshmidt 등(2003) *The FASEB J.*, 17:1015-1025). 생리학적 pH에서, 헤파라나제는 거의 활성을 나타내지 않는다. pH-의존성은 ECM의 구조적 고장(breakdown)이 엔도좀 내 및 상처 또는 염증 부위에서 일어나는 것과 같이 더욱 산성인 조건에 한정되는 것을 보장한다(McKenzie(2003) *Biochem. J.*, 373:423-435).

[0328] **D. 활성화가능한 기질-분해효소(AMDE)**

[0329] 기질-분해효소는 성숙한 효소를 생성하기 위하여 프로세그먼트의 절단에 의한 활성화를 위한 자이모겐 전환을 필요로 한다. 상기 논의된 바와 같이, 많은 기질-분해효소들이 또한 활성을 위한 하나 이상의 다른 활성화 조건의 계속된 존재를 필요로 한다. 상기 활성화 조건의 예는 pH, 금속이온, 온도, 환원제, 산화제 및 염 농도를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 많은 효소들이 활성을 위하여 특정한 pH 값 또는 금속이온 농도 또는 염 농도 또는 환원제의 존재를 필요로 한다. 한 예에서는, 리소좀 프로테아제는 활성을 위하여 산성 pH 조건을 필요로 한다. 예를 들어, 프로테아제의 시스테인 및 아스파르트산 패밀리의 카텝신은 활성을 위하여 산성 pH 조건을 필요로 한다. 헤파라나제 또한 산성 환경에서 정상적 처리를 위하여 리소좀 내에 축적되는 리소좀 효소이다. 일반적으로, 산성 환경은 리소좀 프로테아제가 정상적으로 위치하는 경우 산성 리소좀 내에서 제공된다. 상기 환경의 밖에서, 리소좀 효소는 불활성이거나 활성이 거의 없으며, 활성을 위하여 산성 pH 에 외인성 노출을 필요로 한다. 다른 예에서는, 활성화 조건은 금속이온 농도를 포함한다. 예를 들어, 칼페인은 활성을 위하여 충분한 Ca^{2+} 농도를 필요로 한다. 상기 효소들의 활성은 활성화 조건의 부재시 되돌아갈 수 있다.

[0330] 외인성 활성화 조건을 위한 요건을 이용함으로써, 활성화가능한 기질-분해효소가 생체내, 예컨대 ECM 에 투여시 제한된 지속시간 동안 일시적으로 활성이도록 만들 수 있다. 상기 활성화가능한 기질-분해효소는 오직 외인성 활성화 조건에 노출시에만 활성이다. 활성화 조건은 투여 부위에 존재하지 않고 외인적으로 적용되어야 하기 때문에, 활성화 조건은 적절한 활성화 조건을 제공하는 활성화제의 생체내 투여 후 시간이 경과함에 따라 중화되거나 소멸된다. 따라서, AMDE의 활성화는 활성화제가 소멸되거나 그렇지 않으면 중화됨에 따라 생체내 투여 후 되돌아갈 수 있다. 예를 들어, AMDE 의 일시적 활성화는 투여 부위에 존재하지 않는 외인성 활성화 조건(즉, 활성화제)의 존재 하 AMDE 의 투여에 의해 피부 및 다른 조직의 간질의 환경에서 달성될 수 있다. 전형적으로, 활성화 조건은 활성화 조건을 제공하는 활성화제의 투여 이전에는 ECM 내에 존재하지 않는 것이다. 따라서, 활성화 조건에의 활성화가능한 기질-분해효소의 노출은 활성화 조건이 간질 환경에서 소멸하거나 중화됨에 따라 제한되거나 미리결정된 시간 동안의 효소 활성화를 초래한다.

[0331] 따라서, 본원에서는 생체내 투여시 효소가 그의 생물학적 작용을 수행할 수 있는, 제한되거나 미리결정된 기간의 시간 동안 효소의 활성화를 허용하는 활성화가능한 기질-분해효소를 포함하는 조성물, 조합물 및 용기가 제공된다. 활성화가능한 효소의 가역적 활성에 의하여, 상기 효소는 불활성화되고, 이에 의하여 상기 효소의 생물학적 작용의 지속시간을 제어한다. 활성화가능한 효소는 활성화 조건을 제공하는 활성화제와 함께 조합물 및 용기 내에 제공된다. 또한, 활성화가능한 기질-분해효소 및 활성화제는 또한 하나 이상의 임의의 마취제, 알파 아드레날린성 제제 또는 분산제와 같은 다른 제제와 함께 병용되거나 조합물 내, 예컨대 용기 내에 제공될 수 있다. 활성화가능한 기질-분해효소는 활성화되는 경우 투여, 예컨대 피하 투여시 ECM의 하나 이상의 성분들을 분해하는 치료적으로 유효한 양으로 제공된다. 생성되는 활성화가능한 기질-분해효소는 ECM-매개 질환 또는 상태를 치료하기 위한 치료제로써 사용될 수 있다.

[0332] 표 3 또는 본원의 다른 곳에 기재된 것과 같은, 합성되거나 또는 천연 출 처로부터 분리된 임의의 기질-분해효소, 이들의 대립형질 또는 종 변이체 또는 다른 변이체, 또는 당업자에게 알려진 임의의 것이, 효소가 활성화 조건의 필요에 의하여 활성화될 수 있는 한, 본원에서 제공되는 조성물, 조합물, 방법 및 장치에서 사용을 위한 것으로 의도이다. 활성화가능한 기질-분해효소는 자이모겐으로써 또는 단일-사슬 또는 2개-사슬 형태인 불활성인 성숙한 폴리펩티드로써 불활성인 형태로 제공된다. 예를 들어, 카텝신은 그의 성숙한 형태에서조차 불활성이며, 구조적 안정을 위하여 산성 pH 조건을 필요로 한다. 활성화가능한 기질-분해효소는 리소좀 프로테아제, 예컨대 시스테인 및 아스파르트산 패밀리의 카텝신 및 헤파라나제를 포함한다. 활성화가능한 기질-분해효소의 예는 서열번호:56, 59, 62, 64, 179, 67, 70, 73, 76, 182, 185, 188, 79, 194, 89, 92, 95 및 155 중 어느 하나에 기재된 임의의 것 및 서열번호:57, 60, 1, 65, 180, 68, 71, 74, 77, 183, 186, 189, 80, 195, 90, 93, 96 및 156 에 기재된 성숙한 형태 또는 대립형질 변이체 또는 종 변이체 또는 이들의 다른 변이체가 있다. 당업자라면 활성화가능한 기질-분해효소를 알거나 확인할 수 있다. 예를 들어, 당업자라면 통상적인 효소 활성화 분석법, 예컨대, 본원에 제공되고, 당업계에 공지된 임의의 것을 사용하여 임의의 원하는 효소의 유지되거나 가역적인 활성화를 위한 외인성 활성화조건의 필요여부를 분석할 수 있다.

[0333] 활성화가능한 기질-분해효소는 임의의 하나 이상의 성질 또는 활성을 변경하기 위하여 변형될 수 있다. 예를 들어, 변경된 성질 또는 활성은 효소가 더욱 안정하도록 하거나, 기질 특이성을 변경하거나/하고 효소에 온도 민감성을 수여하는 변형을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 원한다면, 효소 안정성은 또한 효소의 페길화(pegylation) 또는 글리코실화(glycosylation)에 의하여 증가될 수 있다. 표준적인 재조합 DNA 기술을 이용한 폴리펩티드의 변형은 당업자에게 통상적인 것이다. 본원의 목적을 위하여, 변형된 기질-분해효소는 변형되지 않은 효소의 하나 이상의 활성을 유지하며, 활성화가능하다. 유지된 활성은 변형되지 않은 효소의 활성의 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 그 이상일 수 있다.

[0334] *한 예에서는, 기질-분해효소, 예를 들어, 카텝신은 그의 프로세그먼트가 억제성이 아니도록 변형될 수 있다. 변형은 그 자신의 프로세그먼트 내에서 또는 억제성 상호작용이 일어나는 경우 활성 부위의 지역 내에서 아미노산 교체, 치환, 또는 삽입에 의해 만들어질 수 있다. 따라서, 카텝신은 산성 조건 하에서 자가촉매작용이 일어나는 경우 자이모겐 형태로 제공될 수 있으며; 상기 변형된 효소의 절단되는 프로세그먼트는, 자이모겐 형태로 제공된다면 야생형 카텝신에 대하여 일어나는 것과 같은 불활성화를 초래하지 않을 것이다.

[0335] 다른 예에서는, 활성화가능한 효소는 그의 기질 특이성을 변경하기 위하여 변형될 수 있다. 예를 들어, 효소는 특정 기질에 대한 증가된 특이성을 가지기 위하여 변형될 수 있다. 따라서, 예를 들어, I형 및 IV형 콜라겐에 기질 특이성을 나타내는 카텝신 L은 IV형 콜라겐이 아닌 I형 콜라겐에 대해 증가된 기질 특이성을 가지도록 변형될 수 있으며, 그 반대도 가능하다. 폴리펩티드의 변형은 일반적인 분자 생물학 기술에 의해 달성될 수 있으며, 당업자의 기술 수준 내에 있다. 변형된 효소는 본원에 기재되거나 당업계에 알려진 것과 같은 기질 절단에 대한 통상적인 분석법을 이용하여 그의 기질 특이성이 시험될 수 있다. 예를 들어, 기질 절단은 형광생성 펩티드 또는 정제된 단백질에 대해 측정될 수 있다. 절단은 시험관내 또는 생체내 분석법을 이용하여 측정될 수 있다. 예를 들면, 절단은 효소를 기질과 배양하고, 이어서 SDS-PAGE 겔 상에 혼합물을 걸어줌(running)으로써 측정될 수 있다. 분해는 웨스턴 블롯에 의하거나 또는 쿠마시 블루 또는 실버 스테인 시약과 같은 표준 단백질 염색을 이용하여 측정될 수 있다.

[0336] 추가의 예에서는, 기질-분해효소는 온도 민감성을 가지도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 생리학적 온도(예컨대, 37℃)에서 활성인 기질-분해효소가 변형될 수 있으며, 더 낮은 온도(예컨대, 37℃ 미만; 예컨대, 약 또는 20℃, 21℃, 22℃, 23℃, 24℃, 25℃, 26℃, 27℃, 28℃, 29℃ 또는 30℃)에서 활성이나 생리학적 온도에서 불활성인 효소가 선택된다. 따라서, 상기 변형된 효소들은 활성화 조건이 낮은 온도인 경우 활성화가능한 기질-분해효소로써 사용될 수 있다. 차가운 온도를 제공하는 활성화 조건(예컨대, 차가운 완충액)과 동시, 간헐적, 또는 뒤이은 상기 효소의 투여는 상기 효소의 활성화를 초래한다. 효소의 활성화는 생체내 온도가 생리학적 온도인 37℃로 회복됨에 따라 시간적으로 제어된다.

[0337] **1. 활성화 조건 및 활성화가능한 기질-분해효소의 활성화를 위한 방법**

[0338] 활성화가능한 기질-분해효소는 활성화 조건의 부재 시에는 불활성이다. 생체내 투여시, 상기 활성화가능한 기질-분해효소의 일시적 활성화는 상기 효소의 활성화를 위한 충분한 활성화 조건을 제공하는 하나 이상의 특정 활성화제에 대한 노출(투여에 앞서 또는 투여에 뒤이어, 간헐적으로, 또는 동시에)에 의하여 달성된다. 활성화는

예를 들어, 온도(예컨대, 열 또는 냉각), pH, 염에, 활성화를 위한 충분한 농도의 금속이온(예컨대, Ca^{2+})을 포함하는 용액에, 활성화를 위한 충분한 농도의 환원제 또는 산화제를 포함하는 용액에의 활성화가능한 기질-분해효소의 노출 또는 본원에 기재되거나 당업자에게 알려진 다른 방법에 의하여 달성될 수 있다. 활성화제의 선택은 본원에 기재되거나 당업자에게 알려진 효소의 선택에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 활성인 효소를 생성하기에 충분한 활성화제의 양(예컨대, 농도, 수준 또는 정도)이 사용된다. 이러한 양은 실험적으로 용이하게 결정될 수 있으며, 선택된 효소 및 선택된 적용에 좌우된다.

[0339] 활성화 효소의 가역적 및 조건적 활성화에 의하여, 일시적인 활성화가 달성되며, 이에 의하여 세포외 기질(ECM) 성분에 대한 효소 작용의 지속시간이 조절된다. 이는 원치않는 장기간의 효소 활성화와 관련된 유해한 부작용을 제어할 수 있는 본 방법의 장점이다. 일시적 활성화는 활성화가능한 기질-분해효소가 활성인 상태로 유지되기 위하여는 활성화 조건에 대한 계속적 노출을 요구하기 때문에 달성된다. 활성화 조건은 활성화가능한 기질분해효소가 생체내 투여되는 위치에서 효소의 활성화를 위한 충분한 양으로 내재적으로 정상적으로 존재하지는 않는다. 예를 들면, 피부 간질은 중성 pH를 가지며, 따라서, 낮은 pH 활성화 조건은 정상적으로 존재하지는 않는다. 다른 예에서, 피부 간질 내 칼슘이온과 같은 금속이온의 생리학적 수준은 일부 효소의 활성화를 위하여 요구되는 유효한 양보다 훨씬 낮다. 따라서, 활성화가능한 효소의 생체내 투여에 이어 외인적으로 공급된 활성화 조건이 점차적으로 소멸하거나 또는 중화되는 경우 일어날 수 있는 것처럼 외인적 활성화 조건에 대한 효소의 노출 감소시 효소의 불활성화가 일어날 수 있다.

[0340] 따라서, 본원에서 제공되는 활성화 조건은 활성화가능한 기질-분해효소의 활성화를 위하여 요구되는 것들이나, 정상적으로 투여 장소에 충분한 양으로 존재하지는 않는다. 활성화가능한 기질-분해효소의 활성화를 위한 활성화 조건의 필요는 상기 활성화 조건이 소멸하거나 중화되어 상기 효소가 불활성이 되거나 불안정해져 분해될 때까지 제한된 시간 동안 기질-분해효소의 활성화를 가능하게 한다. 효소가 활성인 시간의 양은 미리결정된 시간에 대한 것일 수 있다. 예를 들어, 활성화제는 효소가 그것이 생체내 투여시 노출되는 환경 및 조건 하에서 정해진 시간 동안 활성이도록 선택된 활성화 조건, 예컨대 농도의 양, 유효량, 수준 또는 정도를 포함하는 것으로 제공된다. 한 예에서는, 산성 pH가 활성화 조건인 경우, 산성 완충액의 완충용량이 그의 pH 변화에 대한 저항성의 시간을 조절하도록 조정될 수 있다. 활성화제가 활성화가능한 기질-분해효소를 조건적으로 활성화하는 미리결정된 시간은 실험적으로 결정될 수 있으며, 치료될 질환, 치료될 개체, 효소의 선택 및 활성화제의 함수이다. 활성화가능한 기질-분해효소는 약 또는 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간 이상 동안 활성화 조건을 제공하는 활성화제의 존재 하에 생체내 투여에 뒤이어 활성일 수 있다.

[0341] 예시적인 활성화 조건 및 활성화제 및 일시적 활성화 방법은 하기와 같이 본원에 기재된다. 그러한 기재에 의하여, 다른 구현예가 당업자에게 명백할 것이다.

[0342] **a. 활성화 조건 - 산성 pH**

[0343] 활성이 pH에 의해 조절되는 기질-분해효소의 조건적 활성화를 위한 조성물 및 방법, 및 ECM-매개 질환 또는 상태를 치료하기 위한 상기 효소의 용도가 본원에서 제공된다. 상기 방법은 산성 pH에서만 효소 활성을 가지는 반면, 중성 pH에서는 불활성이거나 불안정해지거나 분해되는 단백질을 이용한다. 상기 단백질은 시스테인 및 아스파르트산 패밀리의 카텝신 및 또한 헤파라나제를 포함하나 이에 제한되지 않는 리소좀 프로테아제를 포함한다. 예를 들어, 산성인 세포내 구획인 리소좀은 엔도시토시스에 의해 내부화된 단백질 및 다른 물질을 분해하는 매우 다양한 가수분해효소를 포함한다. 모든 리소좀내 프로테아제, 예를 들면, 카텝신 L은 산성 pH 최적을 나타낸다. 상기 프로테아제의 예는 서열번호:57, 60, 1, 65, 180, 68, 71, 74, 77, 183, 186, 189, 80, 195, 90, 93, 96 및 156의 어느 하나에 기재된 어느 것이다.

[0344] 특정 pH 조건에 노출시에만 활성인 기질-분해효소를 사용하는 방법이 피부 내 pH 차이를 이용하기 위하여 본원에서 사용된다. 인간 표피계는 피부의 중층(stratified layers) 내 pH 구배를 유지한다. 바깥층은 평균 5.5의 pH를 나타내는 것으로 보고되었다(W.P. Smith(1994) *Cosmetics and Toiletries*, 109:41-48). 표피의 연속적인 층들의 pH는 깊이와 함께 증가하여, 진피층에서 생리학적 범위(약 pH 7.4)에 근접한 최종 pH에 도달한다.

[0345] 따라서, 산성 조건에서 활성을 나타내나, 예컨대 ECM에 존재하는 중성 pH에서 실질적으로 불활성인 활성화가능한 기질-분해효소가 채택되는 것이 본원에서 고려된다. 실질적으로 불활성인 효소는 효소의 최적 pH 에서 효소의 활성의 10% 이하, 예를 들면, 효소의 pH 최적에서 나타나는 활성의 약 또는 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 9.5% 또는 10%를 나타내는 임의의 것이다. 당업자는 효소의 최적 pH 를 알거나 결정할 수 있으며, 변화하는 pH 조건에서 활성 차이를 평가할 수 있다. 예를 들면, 카텝신 L의 최적 pH 는 약 또는 5.5 이나, 카텝신 L

의 특정 종, 완충액 조건 또는 이온 강도에 따라 4.5 내지 6 의 범위에서 변할 수 있다. 카텝신 L 은 pH 7.4 이상에서 실질적으로 불활성이다(Dehrmann 등(1995) *Arch. Biochem. Biophys.*, 324:93-98). 다른 예에서는, 카텝신 D의 활성을 위한 최적 pH 값은 약 또는 3.0 내지 4.0이며, 이는 약 또는 6.0 이상인 pH 값에서 실질적으로 불활성이다(Rojas-Espinosa(1973) Infection and Immunity, 8:1000-1008). 카텝신 S 는 pH 7.0에서 안정한 매우 적은 리소좀 프로테아제 중 하나이다(Bromme(1993) J Biol. Chem., 268: 4832-4838).

[0346] 본원의 목적을 위하여, 활성화가능한 효소는 약 또는 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6 또는 6.5 pH 조건에서 활성이나, 중성 pH에서 실질적으로 불활성이다. pH 활성 프로파일은 한 효소에 대하여 수행되어, 다양한 조건 하에서 그의 최적 pH 를 결정하기 위하여 측정된 상대적 활성일 수 있다(Dehrmann 등(1995) *Arch. Biochem. Biophys.*, 324:93-98). 최적 pH 는 사용되는 기질, 완충액 조건, 이온 강도 및 효소의 종에 따라 달라질 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 본원에서 최적 pH 에 대한 참조는 단지 예시를 위한 것이다. 당업자라면 특정 조건 하에서 효소의 최적 pH 를 실험적으로 결정할 수 있다. 예를 들면, 완충액 조건 및 이온 강도를 변경하여 다양한 pH 조건 하에서 효소 활성을 결정할 수 있다. pH-활성 프로파일을 결정하기 위한 효소 분석은 본원에 기재되고 당업자에게 알려진 것과 같은 형광생성 기질을 사용하여 수행될 수 있다. 사용되는 형광생성 기질의 선택은 효소마다 다양하며, 당업자에게 알려져 있거나 실험적으로 결정될 수 있다.

[0347] 따라서, 투여 위치에 정상적으로 존재하지 않는 활성화 조건과 함께 투여에 의하여 기질-분해효소를 조건적으로 활성화하는 능력은 중성 pH를 나타내는 간질과 같은 기관 및 조직의 생리학적 파라미터의 일시적 조절 및 변경을 가능하게 한다. 정상적 생리학적 조건 하에서, 간질의 pH는 중성이다. 따라서, 낮은 pH에서 활성인 활성화가능한 기질-분해효소, 예컨대 본원에 기재된 리소좀 효소는 정상적으로, 간질 내에 존재시, 간질의 중성 pH 때문에 촉매적으로 불활성이다. 간질의 pH가 예를 들어 완충 산성 용액의 투여에 의해 일시적으로 산성이 된 경우, 최적 산성 pH를 가지는 리소좀 효소는 간질에 투여시 활성화될 것이다. 간질의 pH 가 중성으로 복귀하게 되면, 이어서 산성 pH를 필요로 하는 기질-분해효소는 불활성화되고, 그의 효소 활성 발휘가 중단된다.

[0348] 따라서, 중성 pH에서 실질적으로 불활성인 활성화가능한 기질분해효소가 pH 가 중성인 피부 아래에 표피하로(subepidermally)(즉, 피하, 피내 또는 근육내 투여에 의하여) 투여될 수 있다. 조건적으로 활성화가능한 기질-분해효소의 다른 투여 경로가 또한 고려되며, 투여시 pH 변화로 인하여 효소의 활성이 가역적이 되도록 특정 효소의 최적 pH 에 기초하여 경험적으로 결정될 수 있다. 다른 투여 경로는 경구, 국소 및 경피 투여 경로를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0349] 대부분 조직 및 기관의 간질은 중성 pH를 나타내기 때문에 일시적 산성화는 조직 또는 기관 간질 내로 산성 용액을 주입함으로써 달성될 수 있다. 산성 완충액은 투여시 간질의 pH를 약 또는 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0 또는 6.5 미만으로 낮추어 활성화가능한 기질-분해효소가 활성이도록 하는 조성물이다. 완충액의 산성 성분은 간질의 중성 pH 에 의한 중화에 민감하다. 산성 완충액은 당업자에게 알려져 있다. 본원의 목적을 위하여, 완충액의 산성 성분은 유기 또는 무기 산일 수 있다. 일반적으로, 상기 용액은 약산 용액이다. 예시적인 산은 2-(N-모르폴리노)에탄설폰산) (MES), 아세트산, 시트르산, 숙신산, 락트산, 말레산, 글리신-염산, 시트르 인산 및 히스티딘을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 산성 완충액의 효과적인 pH 범위는 공지되어 있으며, 따라서 적절한 완충액이 선택된 효소의 pH 최적에 기초하여 선택될 수 있다. 산성 완충액의 예는 아세테이트, 시트레이트, 포르메이트, 글리신, 말레이트, MES, 포스페이트, 피페라진, 프로피오네이트, 피리딘 및 숙시네이트 완충액을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, MES의 효과적인 pH 범위는 5.5 내지 6.7이다.

[0350] 중화 및 뒤이은 산성 활성화가능한 기질-분해효소의 불활성화를 위하여 요구되는 기간의 시간은 산성 완충액의 제형에 좌우된다. 예를 들어, 산성 완충액 내 산 및/또는 완충제가 간질의 중화 능력에 비해 약하다면 더 짧은 기간의 시간이 발생하고; 산성 완충액 내 더 강한 산이 이용되거나 더 강한 완충제가 채택되면 더 긴 기간의 시간이 발생한다. 따라서, 본원에서 제공되는 방법 및 조성물에서는, 주어진 pH 에서 활성화된 기질-분해효소의 시간적(일시적) 조절이 선택된 완충액의 완충용량에 의하여 추가로 제어될 수 있다. 이는 실시예 7에 예시되어 있다. 주어진 적용을 위하여 바람직한 완충액의 결정은 통상적이며, 당업자의 수준에 내에 있다.

[0351] 전형적으로, 산성 용액은 하나 이상의 ECM 성분의 분해를 희망하는, 예컨대 ECM-매개 질환 또는 상태를 치료하기 위한 부위에 직접 주입된다. 산성 용액 활성화제의 형태로의 활성화 조건의 주입은 불활성인 활성화가능한 기질-분해효소의 투여와 함께 동시에, 순차적으로 또는 간헐적으로 행해질 수 있다. 투여가 동시에 일어난 경우, 활성화가능한 기질-분해효소 및 완충 산 용액은 동일하거나 또는 별개의 조성물 내에 있을 수 있다. 동일한 조성물 내인 경우, 상기 효소 및 완충 산 용액은 혼합물로써 조성물 내에 제공될 수 있다. 효소의 활성화는 또한 투여 전 효소의 농축된 액체 용액 또는 현탁액 또는 동결건조 또는 분말 형태에 상기 산성 용액을 첨가하

여 달성될 수 있다. 일반적으로, 활성화가능한 기질-분해효소의 액체 용액 또는 현탁액이 제공되는 경우, 이는 적절한 활성화 조건을 제공하는 활성화제에 노출시 상기 활성화 조건에 의한 효소의 활성화를 처리할 수 있는 용액 또는 현탁액이다.

[0352] 또한, 본원에서 제공되는 조합물 및 방법에서는, 활성화 조건을 가지는 활성화제(예컨대, 완충 산 용액) 및 활성화가능한 기질-분해효소는 임의의 하나 이상의 마취제, 알파 아드레날린성 수용체 작용제 또는 분산제와 같은 임의의 하나 이상의 다른 제제와 병용하여 제공되고, 투여될 수 있다. 상기 제제의 예는 본원의 하기 "병용 요법"이라는 제목의 섹션에서 논의된다. 상기 다른 제제는 활성화제 및/또는 기질-분해효소와 함께 동시에, 순차적으로 또는 간헐적으로 투여될 수 있다.

[0353] 본원에서 제공되는 방법의 한 예에서, 완충 산 용액은 ECM 상태 또는 질환이 존재하는 피부 간질 또는 다른 조직 내로 투여된다. 상기 완충 산 용액은 기질-분해효소의 활성화를 위하여 요구되는 pH 및 제한된 지속시간의 활성화를 달성하기 위한 원하는 완충용량에 기초하여 선택될 수 있다. 예를 들어, 카텝신 L은 예컨대, 셀룰라이트와 같은 콜라겐-매개 질환의 치료 목적을 위한 예시적인 효소이다. 따라서, 산성 완충액은 카텝신 L 활성화를 위한 최적의 pH 인 5.5 로써 제조될 것이다. 상기 산성 완충액의 예가 MES이다. 산성 용액의 완충용량은 또한 예를 들면 실시예 7에 개시된 바와 같이 원한다면 실험적으로 결정될 수 있다. 일반적으로, 산성 완충액은 기질-분해효소와 함께 또는 그 전에 투여된다. 예를 들어, 기질-분해효소가 동결건조된 형태로 제공된다면, 상기 효소는 투여 직전에 산 완충 용액, 및 함께 투여되는 상기 효소 및 활성화제의 조합물과 재구성된다. 산성 완충액의 존재시, 효소는 생체내 투여에 이어 활성화된다. 산성 완충액의 완충용량에 따라, 간질의 pH는 제한되거나 미리결정된 시간 후 중성으로 복귀되며, 이에 의해 기질-분해효소의 분해 효과는 역전된다.

[0354] 본원에서 제공되는 방법의 다른 예에서, 마취제 및 혈관수축제의 조합, 예컨대, 리도카인/에피네프린이 상기 활성화제 및 기질-분해효소의 투여 전에 투여된다. 일반적으로, 상기 방법에서, 분산제, 예컨대, 히알루로난 분해효소, 예를 들어 히알루로니다아제가 또한 마취제 및 혈관수축제, 예컨대 알파 아드레날린성 수용체 작용제와 함께 투여된다.

[0355] **b. 활성화 조건- 금속 양이온 농도**

[0356] 활성화를 위한 적절한 금속 이온, 예컨대, Ca^{2+}, Mg^{2+} 또는 Zn^{2+}에 노출을 요하는 활성화가능한 기질-분해효소를 포함하는 조성물, 조합물, 용기 및 방법이 본원에서 제공된다. 상기 효소의 예는 칼페인(예컨대, 서열번호:82(칼페인1) 및 서열번호:85(칼페인 2)에 기재된 거대 서브유닛 및 서열번호:87에 기재된 작은 서브유닛, 또는 이들의 대립형질 또는 종 변이체 또는 다른 변이체)이며, 이는 활성화를 위하여 Ca^{2+}를 필요로 한다. 금속 이온은 수성 조성물의 형태, 예컨대 칼슘염으로 제공될 수 있다. 불활성 효소가 금속 이온과의 혼합물로써 제공될 수 있거나, 별개의 조성물로써 제공될 수 있다. 농축된 액체 조성물의 형태 또는 동결건조 또는 분말 형태와 같은 별개의 조성물로써 제공된다면, 상기 효소에 금속 이온의 첨가는 활성화된 효소를 생성할 것이다.

[0357] 일반적으로, 활성화는 불활성 효소를 활성화에 충분한 농도로 금속 이온, 예컨대, Ca^{2+}에 노출시킴으로써 달성된다. 정확한 양은 경험적으로 결정될 수 있거나, 당업자에게 알려져 있다. 예를 들어, μ-칼페인 및 m-칼페인의 시험관내 활성화는 각각 10 내지 50 및 300 내지 500μM 칼슘 농도를 필요로 한다(Hosfield(1999) *The EMBO J.*, 18: 6880-6889). 효소 활성에 대한 측정은 최적 농도를 결정하기 위해 수행될 수 있다. 전형적으로, 본원의 목적을 위하여, 활성화가능한 기질-분해효소는 간질에 존재하는 금속 이온의 생리학적 수준을 초과하는 농도에서 활성화를 위한 충분한 금속 이온 농도를 필요로 하는 것들을 포함한다. μ-칼페인 및 m-칼페인의 경우, 활성화를 위하여 요구되는 칼슘 수준은 생리학적 수준을 초과한다 (미국특허번호 6,620,592; Hosfield(1999) *The EMBO J.*, 18: 6880-6889 등 참조).

[0358] 일반적으로, 불활성 효소는 효소 활성화를 유발하기에 불충분한 금속 이온이 존재하도록 포장되거나 제공된다. 따라서, 불활성 효소가 금속 이온 활성화제로부터 별개의 조성물로써 제공되는 경우, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 또는 에틸렌 글리콜 테트라아세트산(EGTA)(적용에 따라 약 5 내지 약 100mM 또는 그 이상의 농도)을 첨가하여 원하는 때까지 활성화 반응을 유발하는 것을 방지하기 위하여 임의의 Ca^{2+} 또는 다른 금속 이온을 묶어두는 것이 필요하다. 이어서, 활성화 반응은 상기 킬레이터의 효과를 극복하기에 충분한 농도로 Ca^{2+}(또는 다른 금속 양이온)을 첨가함으로써 유발될 수 있다. 정확한 양은 경험적으로 결정될 수 있다.

[0359] 효소에 따라, 일시적인 활성화는 단지 금속 이온에 대한 불연속적 노출에 의해 간단히 달성될 수 있다. 예를 들

어, 칼페인의 지속된 활성화는 칼슘의 존재를 필요로 한다. 따라서, 칼페인의 불활성형은 Ca^{2+}를 첨가함으로써 활성화될 수 있고, 동일 또는 별개의 조성물 내 생성 혼합물은 기관 또는 조직의 간질에 투여될 수 있다. 그러나, 투여시, 계속적 활성화를 위하여 요구되는 효과적인 칼슘 농도가 더이상 유효하지 않으며; 생성되는 활성 효소는 궁극적으로 불활성 상태로 복귀할 것이다. 다른 실시예에서, 활성화를 위하여 금속 이온을 요구하는 효소의 일시적인 조절은 금속 킬레이터 또는 다른 가역화제의 투여에 의해 제어될 수 있다.

[0360] **c. 활성화 조건- 환원제**

[0361] 활성화를 위하여 환원제, 예를 들어, 트리스(2-카르복시에틸)포스핀(TCEP) 또는 시스테인을 포함한 적절한 티올 또는 비-티올에 대한 노출을 필요로 하는 활성화가능한 기질-분해효소를 포함하는 조성물, 조합물, 용기 및 방법이 본원에서 제공된다. 상기 효소의 예는 카텝신 L이며, 이는 활성화를 위하여 환원제를 필요로 한다. 환원제는 수성 조성물의 형태로, 예컨대, 시스테인으로써 제공된다. 불활성 효소는 환원제와의 혼합물로써 제공될 수 있거나, 별개의 조성물로써 제공될 수 있다. 농축된 액체 조성물 형태 또는 동결건조 또는 분말 형태와 같은 별개의 조성물로써 제공된다면, 상기 효소에의 환원제의 첨가는 활성화된 효소를 생성할 것이다. 환원제는 효소의 투여 전에, 그와 동시에, 순차적으로 또는 간헐적으로 첨가될 수 있다.

[0362] 일반적으로, 활성화는 활성화를 위하여 충분한 농도로 환원제, 예컨대 시스테인에 불활성 효소를 노출시킴으로써 달성된다. 정확한 양은 경험적으로 결정될 수 있거나, 당업자에게 알려져 있다. 예를 들어, 카텝신 L의 생체내 활성화는 일반적으로 1 내지 50 mM의 시스테인을 필요로 한다. 전형적으로, 본원의 목적을 위하여, 활성화가능한 효소는 간질 내 존재하는 환원제의 생리학적 수준을 초과하는 농도로 활성화를 위하여 충분한 농도의 환원제를 필요로 하는 것들을 포함한다.

[0363] 일반적으로, 불활성 효소는 효소 활성화를 유발하기에 불충분한 환원제 농도이도록 포장되거나 제공된다. 이어서, 활성화 반응은 효소 활성을 회복하기에 충분한 농도로 시스테인(또는 다른 환원제)을 첨가함으로써 유발될 수 있다. 정확한 양은 실험적으로 결정될 수 있다.

[0364] 효소에 따라, 일시적인 활성화가 환원제에의 불연속적인 노출에 의하여 간단히 달성될 수 있다. 예를 들어, 카텝신 L의 지속된 활성화는 시스테인 또는 TCEP 의 존재를 필요로 한다. 따라서, 그의 프로세그머트가 없는 카텝신 L의 불활성형은 시스테인을 첨가함으로써 활성화되고, 동일 또는 별개의 조성물 내 생성 혼합물은 기관 또는 조직의 간질에 투여될 수 있다. 그러나, 투여시 계속된 활성화를 위하여 요구되는 시스테인의 유효한 농도는 더이상 유효하지 않으며; 생성되는 활성 효소는 궁극적으로 불활성 상태로 복귀할 것이다. 다른 예에서, 활성화를 위하여 환원제를 요구하는 효소의 시간적 조절은 산화된 글루타티온과 같은 가역화제(reversing agent)의 투여에 의해 제어될 수 있다.

[0365] **d. 활성화 조건- 온도**

[0366] 온도-의존적 방식으로 세포외 기질(ECM)의 하나 이상의 성분들을 분해하는 기질-분해효소의 온도 민감성(temperature sensitive: ts) 효소 돌연변이체(tsAMDE)가 본원에서 제공된다. 특히, 본원에서 제공되는 돌연변이체는 콜라겐을 분해한다. 일부 예에서, 상기 돌연변이체는 더 높은 온도, 예를 들어 생리학적 온도(예컨대, 37℃)에서보다 더 낮은 온도(예컨대, 25℃)에서 더 높은 활성을 나타낸다. 다른 예에서, 상기 돌연변이체는 더 낮은 온도에서보다 생리학적 온도에서 더 높은 활성을 나타낸다. 따라서, 상기 tsAMDE, 예컨대, tsMMPs의 활성화는, 체내 투여시, 온도의 변화에 의하여 일시적으로 그리고 조건적으로 제어될 수 있다. 제어되지 않은 효소 활성은 조직 온전성(tissue integrity)에 매우 파괴적일 수 있다. 활성화가능한 tsAMDE의 조건적 활성화에 의하여, 일시적 활성화가 달성되며, 이에 의하여 세포외 기질(ECM) 성분에 대한 효소 작용 지속시간이 조절되어 원치않는 장기간의 효소 활성화와 관련한 유해한 부작용이 감소된다. 이는 ECM-매개 질환 또는 상태를 치료하기 위한 기존의 콜라게나제 처치에 대한 본 tsAMDE, 예컨대 tsMMPs의 장점이다. 따라서, 상기 돌연변이체의 장점은 그들의 활성이 조절되어 ECM의 질환 및/또는 상태를 치료하기 위한 tsAMDE의 사용을 가능하게 한다는 것이다.

[0367] 본원에서 제공되는 tsAMDE 돌연변이체, 예컨대 tsMMPs는 예를 들어 아미노산 치환, 삽입 또는 교체에 의하여 온도 민감성이도록 변형된 것들을 포함한다. 일반적으로, tsAMDEs는 상기 단백질이 비허용(non-permissive) 온도에서보다 허용(permissive) 온도에서 더욱 활성이도록 하는 그의 1차 서열 내 하나 이상의 아미노산 교체를 포함한다. 본원에서 제공되는 tsAMDEs는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 특히, 본원에서 제공되는 tsAMDEs는 1, 2, 3, 4, 5 , 6, 7, 8, 9 또는 10 아미노산 변형을 포함한다.

[0368] 본원에서 제공되는 tsAMDEs, 예컨대, tsMMPs는 허용 온도에서 활성화가능하나, 다른 비허용 온도에서 불활성이

거나 거의 활성이 없다. 본원에서 제공되는 tsAMDE는 비허용 온도와 비교하여 허용 온도에서 약 또는 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 이상인 비율(ratio)을 가진다. 따라서, 본원에서 제공되는 tsAMDEs의 비허용 온도에서 활성은 허용 온도에서 활성의 약 또는 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 이하이다

[0369] 예를 들어, 생리학적 온도(예컨대, 37℃)에서 정상적으로 활성인 AMDEs는 변형되어, 더 낮은 온도에서(예컨대, 37℃ 미만; 예컨대 약 또는 20℃, 21℃, 22℃, 23℃, 24℃, 25℃, 26℃, 27℃, 28℃, 29℃ 또는 30℃에서) 활성이나, 생리학적 온도에서 불활성이거나 거의 활성이 없는 선택된 효소이다. 상기 변형된 효소는 활성화 조건이 낮은 온도인 경우 활성화가능한 기질-분해효소(AMDE)로써 사용될 수 있다. 효소의 활성화는 생체내 온도가 생리학적 온도인 37℃로 복귀함에 따라 시간적으로 제어된다. 따라서, 예를 들면, 본원에서 제공되는 tsAMDEs는 약 또는 25℃인 허용 온도에서 활성이나, 약 또는 33℃, 34℃, 35℃, 36℃, 37℃, 38℃ 또는 39℃와 같은 더 높은 온도에서 덜 활성이다. 본원에서 제공되는 tsAMDEs는 약 또는 34℃ 또는 37℃, 예를 들어 33℃, 34℃, 35℃, 36℃, 37℃, 38℃ 또는 39℃의 비허용 온도와 비교하여 낮은 허용 온도(예컨대, 37℃ 미만, 예컨대 약 또는 25℃)에서 약 또는 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 15, 20, 3, 40, 50 이상의 비율을 가진다. 따라서, 본원에서 제공되는 tsAMDEs의 약 또는 34℃ 또는 37℃의 비허용 온도에서 활성은 약 또는 25℃의 허용 온도에서 활성의 약 또는 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 이하이다.

[0370] 본원에서 제공되는 tsAMDEs, 예를 들어 tsMMPs는 하나 이상의 야생형 효소의 활성, 예컨대, 콜라겐과 같은 ECM 성분의 절단을 위한 효소 활성을 유지한다. 예를 들어, 본원에서 제공되는 tsAMDEs는 허용 온도에서 야생형 AMDE 활성의 약 또는 30%, 40%, 50%, 60%,70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 140%, 150% 이상인 허용 온도에서 활성을 유지한다. 일반적으로, 본원에서 제공되는 tsAMDEs는 생리학적 온도(예컨대, 34 또는 37℃)에서 야생형 효소의 잔여 활성(residual activity)의 95%, 90%, 80%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 일반적으로 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 또는 5%를 나타낸다.

[0371] 활성화 조건이 온도인 경우, 활성화를 위하여 요구되는 허용 온도에 상기 tsAMDEs를 노출시키는 활성화제가 제공될 수 있다. 활성화제에 대한 노출은 시험관내 또는 생체내 일 수 있다. 활성화제는 생체내 투여 전에, 그와 동시에, 순차적으로 또는 간헐적으로 tsAMDEs에 노출될 수 있다. 활성화제는 활성화를 위하여 요구되는 필요한 열 또는 냉각을 제공할 수 있다. 예를 들어, 활성화 조건이 낮은 온도인 경우, 활성화제는 냉각 완충액 또는 얼음팩으로써 제공되어 투여 부위에 적용될 수 있다. 활성화 조건이 열인 경우, 활성화제는 따뜻한 완충액 또는 열팩으로써 제공되어 투여 부위에 적용될 수 있다. 활성화 조건은 또한 사용 즉시 및 직전에 허용 온도에서 tsAMDEs의 보관에 의하여 제공될 수 있다. 활성화제에 대한 노출 지속시간은 계속적일 수 있으며, 미리결정된 시간 동안일 수 있으며, 또는 간헐적(예컨대, tsAMDEs 가 가역적이라면)일 수 있다. 따라서, 활성화를 허용하는 지속시간은 유동적이고, 사용되는 특정 효소, 치료되는 질환 또는 상태, 투여 부위 또는 다른 인자에 조정될 수 있다. 활성화제의 노출 지속시간을 결정하는 것은 당업자의 수준 이내이다.

[0372] 활성화 조건을 제공하는 활성화제에의 노출의 부재시, 비허용 온도에서 존재하는 tsAMDE는 허용 온도에서 활성과 비교하여 불활성이거나 실질적으로 불활성이다. 투여 부위에 정상적으로 존재하지 않는 허용온도(예컨대, 낮은 온도)인 활성화 조건은 기관 및 조직, 예컨대 약 37℃의 생리학적 온도를 나타내는 간질의 생리학적 파라미터의 시간적 조절, 및 변경을 허용한다. 정상적 생리학적 조건 하에서, 간질의 온도는 약 37℃이다. 따라서, 예를 들어, 낮은 온도에서 활성인 tsAMDEs는 정상적으로 간질에 존재시 간질의 생리학적 온도 때문에 촉매적으로 불활성이다. 간질의 온도가 예를 들어 이웃하는 표면에 투여된 냉각된 완충액 또는 냉각팩의 노출에 의하여 일시적으로 냉각된 경우, tsAMDEs는 간질에 투여시 활성화될 것이다. 온도가 상승하고 생리학적 수준으로 복귀하는 경우, 이어서 tsAMDEs는 불활성화되거나 실질적으로 불활성이 되고, 그의 효소 활성을 나타내는 것을 중단한다. 따라서, 외인적 활성화 조건에 대한 필요를 이용함으로써, tsAMDEs는 활성화가능하고, 이용되는 동안, 예컨대 몸으로 생체내 투여시 제한된 지속시간 동안 일시적으로 활성이도록 만들어질 수 있다.

[0373] 본원에서 제공되는 tsAMDEs는 비허용 온도에 노출 후 비가역적으로 불활성인 것들을 포함한다. 상기 돌연변이체는 허용 온도 조건(예컨대, 25℃)에 노출시 활성이나, 몸으로 생체내 투여 및 외인성 활성화제(예컨대, 냉각팩)의 제거시 발생하는 것과 같이 온도가 비허용 온도(예컨대, 37℃)로 변경되는 경우 불활성이거나 거의 활성이 없다. 예를 들어, 허용 조건으로 복귀시, 본원에서 제공되는 비가역적 tsAMDEs 폴리펩티드는 비허용 온도에서 활성의 약 또는 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 105%, 110%, 115%, 또는 120%를 나타낸다. 상기 활성은 가

역적이 아니다.

[0374] 비허용 온도에 노출 후 가역적으로 불활성인 tsAMDEs가 또한 본원에서 제공된다. 상기 돌연변이체는 허용 온도 조건에 노출시 활성이나, 상기 온도가 비허용 온도로 변경되는 경우 불활성이거나 거의 활성이 없다. 허용 온도를 제공하는 활성화 조건(예컨대, 냉각팩)에 새로이 노출시, tsAMDEs의 활성이 회복되며, 이에 의하여 상기 효소는 하나 이상의 ECM 성분들을 분해하기 위하여 충분히 활성이 된다. 예를 들어, 비허용 조건으로부터 허용 조건으로 복귀시, 본원에서 제공되는 가역적 tsAMDEs 폴리펩티드는 비허용 온도에서 활성의 약 또는 120%, 125%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 200% 이상을 나타낸다.

[0375] 전형적으로, 본원에서 제공되는 tsAMDEs 는 자이모겐(프로펩티드를 포함) 또는 프로세싱된 효소(프로펩티드를 결함), 또는 이들의 촉매적으로 활성인 형태이다. 하기에서 논의되는 바와 같이, MMPs를 포함한 대부분의 효소는 자이모겐이며, 폴리펩티드의 N-말단으로부터 프로펩티드 세그먼트의 제거에 의하여 활성을 위한 초기 프로세싱 사건을 필요로 한다. 프로세싱 제제(processing agent), 예컨대 프로테아제 또는 화학 제제가 하나 이상의 절단 사건을 직접 또는 간접적으로 개시하여 효소의 활성 부위를 노출시키는 프로펩티드 세그먼트의 제거 및/또는 구조적 변화를 통하여 활성인 효소를 생성한다. 따라서, 정상적으로, 효소의 성숙한 형태로의 프로세싱시 효소는 활성이 된다. 프로세싱된 효소의 활성은 비가역적이며, 이에 의해 체내 프로세싱된 효소의 투여시 ECM의 제어되지 않는 분해를 초래한다. 온도 민감성을 추가로 부여하는 효소의 변형이 효소의 활성화를 조건적으로, 일시적으로 조절하여 프로세싱된 형태의 계속적 활성화를 피하는 기전을 제공한다는 것이 본원에서 고려된다.

[0376] 효소가 온도 활성화 조건의 필요에 의하여 활성화가능하다면, 합성 또는 천연 출처로부터 분리된 임의의 AMDE, 예컨대 표 3 또는 본원의 다른 곳에 개시된 것과 같은 것들, 이들의 자이모겐 형태, 프로펩티드를 결한 이들의 성숙한 형태, 및 촉매 활성 도메인만을 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 촉매적으로 활성인 형태, 및 이들의 대립형질 또는 종 변이체 또는 다른 변이체, 또는 당업자에게 공지된 임의의 것이 변형되어 온도 민감성이 될 수 있으며, 본원에서 제공되는 조성물, 조합물, 방법 및 장치에서 사용될 수 있다. 당업자는 tsAMDEs를 인식하거나 확인할 수 있다. 예를 들어, 당업자라면 통상적인 분자 생물학 기술을 이용하여 기질-분해효소 내에 아미노산 돌연변이를 도입하고, 각각에 대하여 허용온도 및 비허용온도 하에서 효소 활성화를 시험하여 임의의 원하는 효소의 지속되거나 가역적인 활성화를 위한 외인적 활성화 조건의 필요를 평가할 수 있다. 효소 활성화를 위한 예시적 분석법은 본원에서 제공되고, 당업계에 공지되어 있다.

[0377] 따라서, 본원에서 제공되는 tsAMDEs는, tsMMP가 허용 온도에서 효소 활성을 나타내는 한, 자이모겐 형태(예컨대, 프로엔자임), 프로펩티드를 결한 활성 효소, 및 촉매 활성 도메인만을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 따라서, 효소의 변형은 이들의 활성형 내에 존재한다. 상기 tsAMDEs의 예는 tsMMP-1이다. 본원에서 제공되는 tsMMP-1은 서열번호:327 에 개시된 야생형 MMP-1 내 하나 이상의 아미노산 치환에 상응하는 그의 1차 서열 내에 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 예시적인 변형은 하기 기재된다. 본원에서 제공되는 tsMMP-1 돌연변이체는, 그 형태가 돌연변이를 포함하는 한, 자이모겐인 것들 및 프로펩티드를 결한 활성 효소인 것들을 포함한다. 본원에서 제공되는 자이모겐 또는 활성 폴리펩티드는, tsMMP-1 허용 온도에서 효소 활성을 유지하는 한, 전체 길이인 것들, 프롤린 리치 링커 또는 헤모펙신 결합 도메인의 전부 또는 일부를 포함한 것들, 프롤린 리치 링커 또는 헤모펙신 결합 도메인의 전부 또는 일부를 결여한 것들, 또는 이들의 촉매 활성 도메인만을 포함하는 폴리펩티드(예컨대, 서열번호: 327에 기재된 아미노산 서열의 아미노산 81-242에 상응하는 것)를 포함한다.

[0378] 자이모겐 형태로 제공되는 경우 tsAMDEs는 불활성이고, 프로세싱 제제에 의한 프로세싱이 활성을 위하여 요구되는 것으로 이해된다. 일반적으로, 효소의 프로세싱은 사용 전, 예컨대, 생체내 투여 전에 수행된다. 프로세싱 제제는 tsAMDEs의 활성화 조건(예컨대, 낮은 온도)에 노출 및 체내 투여와 동시에, 간헐적으로 또는 이어서 적용될 수 있다. 일반적으로, 프로세싱 제제는 대상에 투여하기 적합한 것으로 선택된다. 원한다면, 프로세싱 제제는 예컨대 투여 전에 투석 또는 다른 정제 방법에 의하여 효소로부터 정제될 수 있다. 따라서, 효소의 자이모겐 형태에 대하여, 활성화를 위한 다음의 2 단계가 요구된다: 1) 프로세싱 제제에의 노출; 및 2) 활성화 조건에의 노출. 자이모겐 또는 프로세싱된 형태이든, tsAMDEs의 허용 온도에서 활성화제에 노출은 tsAMDEs의 활성을 시간적으로 제어한다.

[0379] tsAMDEs는 하나 이상의 성질 또는 활성을 변경하기 위하여 추가로 변형될 수 있다. 예를 들어, 변경된 성질 또는 활성은 효소가 더욱 안정하도록 하거나, 기질 특이성을 변경하거나/하고 하나 이상의 억제제에 대한 저항성을 증가시키는 변형을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같이, tsAMDEs는 기질 특이성을 변경하도록 변형될 수 있다. 예를 들어 효소는 특정 기질에 대한 증가된 특이성을 갖

도록 변형될 수 있다. 따라서, 예를 들어, I형 및 IV형 콜라겐에 대한 기질 특이성을 갖는 tsAMDEs가 IV형 콜라겐이 아닌 I형 콜라겐에 대해 증가된 기질 특이성을 갖도록 변형될 수 있으며, 그 역도 성립가능하다. 원한다면, 효소 안정성 또한 효소의 페길화 또는 글리코실화에 의해 증가될 수 있다. 폴리펩티드의 변형은 통상적인 분자 생물학 기술에 의해 달성될 수 있으며, 당업자의 수준 내에 있다. 본원의 목적을 위하여, 변형된 tsAMDEs는 허용 온도에서 야생형 효소의 하나 이상의 활성을 유지한다. 유지된 활성은 허용 온도에서 야생형 MMP의 활성의 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150% 이상일 수 있다. 변형된 효소의 기질 특이성은 본원에 기재되거나 당업계에 공지된 것과 같은 기질 절단에 대한 통상적 분석법을 이용하여 시험될 수 있다. 예를 들면, 기질 절단은 형광형성 펩티드 또는 정제된 단백질에서 측정될 수 있다. 절단은 시험관내 또는 생체내 측정법을 이용하여 측정될 수 있다. 예를 들면, 절단은 효소와 기질을 배양하고, 이어서 혼합물을 SDS-PAGE 겔 상에 걸어줌으로써 측정될 수 있다. 분해는 웨스턴 블럿 또는 쿠마시 블루 또는 실버 스테인 시약과 같은 표준 단백질 염색을 이용하여 측정될 수 있다.

[0380] 상기 tsAMDEs는 조성물, 조합물 및 용기로써 본원에서 제공된다. 투여시, 예컨대, 표피하 투여시 활성화되어 하나 이상의 ECM 성분들을 분해하는 tsAMDEs는 치료적으로 유효한 양으로 제공된다. 생성된 tsAMDEs는 ECM-매개 질환 또는 상태를 치료하기 위한 치료제로써 사용될 수 있다.

[0381] 예를 들어, tsAMDEs는 활성화 조건을 제공하는 활성화제와 조성물, 조합물 및/또는 용기 내에 제공된다. 일부 예에서, tsAMDEs는 또한 프로세싱 제제와 조성물, 조합물 및/또는 용기 내에 제공된다. 활성화제 및/또는 프로세싱 제제는 상기 tsAMDEs와 동일한 조성물 내 또는 별개의 조성물 내, 및 동일한 용기 내 또는 별개의 용기 내에 있을 수 있다. 또한, tsAMDEs는 다른 제제, 예컨대 마취제, 알파 아드레날린성 제제, 분산제 또는 치료제 중 임의의 하나 이상과 병용되거나 조합물 내, 예컨대 용기 내에 제공될 수 있다. tsAMDEs는 다른 제제와 동일 또는 별개의 조성물 내에 제공될 수 있거나/있고, 동일 또는 별개의 용기 내에 제공될 수 있다.

[0382] tsAMDEs는 치료적으로 유효한 농도로 액체 또는 동결건조된 형태로써 제공될 수 있다. 선택적으로, tsAMDE는 충분한 양의 활성화제의 첨가가 효소의 치료적으로 유효한 농도를 생성하도록 농축된 액체로써 제공될 수 있다. 효소는 용액 또는 현탁액으로써 제공되거나, 적절한 전달 비히클, 예컨대 리포솜, 유리입자, 모세관, 약물 전달 비히클, 젤라틴, 겔, 정제, 캡슐, 알약, 시간 방출 코팅, 뿐만 아니라 경피 패치 제제 및 건조 분말 흡입기 또는 다른 그러한 비히클 내에 피막화될 수 있다. 활성화제는 전형적으로 단독으로, 또는 tsAMDEs의 재구성 후 및/또는 노출 후에 간질 내 투여를 위한 액체 용액 또는 현탁액으로써 제공된다. 일부 예에서, 활성화제는 외인적으로 제공되어 투여 부위에 적용된다. 예를 들어, 활성화제는 tsAMDEs의 투여 전, 그와 동시에, 순차적으로 또는 간헐적으로 투여 부위, 예컨대, 피부에 적용될 수 있는 열 또는 냉각 팩일 수 있다. 하기 기재된 바와 같이, 상기 조합을 포함하는 키트 및 또한 제조품, 예컨대 용기가 또한 제공된다.

[0383] 따라서, 원하는 경우, tsAMDEs 효소는 효소가 활성화제에 노출되어 활성인 효소를 생성하는 활성화 조건을 겪게 된다. 활성화제에 노출은 시험관내 또는 생체내에서 달성될 수 있다. 예를 들면, 활성화 효소 및 활성화제가 별개로 제공되는 경우, 이들은 함께 또는 별개로 투여될 수 있다. 별개로 투여되는 경우, tsAMDEs는 활성화제와 동시에, 순차적으로 또는 간헐적으로 투여될 수 있다. 다른 예에서, tsAMDEs는 동결건조 또는 농축된 액체 형태로 사용 직전에 활성화제와 재구성될 수 있다. 상기 예에서, tsAMDEs 및 활성화제의 혼합물은 함께 투여된다. 상기 활성화 방법은 당업자에 의해 실험적으로 결정될 수 있으며, 효소 및 활성화제의 선택, 원하는 치료방법 및 치료 요법에 따라 달라질 수 있다.

[0384] 활성화가능한 기질-분해효소는 단독 또는 활성화제와의 조합물인 물품 또는 제조품으로 제공될 수 있다. 예를 들면, 상기 효소가 활성화제와 조합하여 제공된다면 제조 물품은 한 구획 내 동결건조 또는 액체 형태인 효소 및 인접 구획 내 활성화제를 포함할 수 있다. 상기 구획은 구분 요소(dividing member)에 의해 분리될 수 있다. 제조 물품은 프로세싱 제제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 제조 물품은 본원의 다른 곳에 기재되어 있다.

[0385] tsAMDEs 및 활성화제의 조합물은 또한 하기 상세히 논의되는 다른 제제를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 활성화제 및 tsMMPs에 추가로, 하나 이상의 마취제, 혈관수축제, 분산제 또는 다른 치료제를 포함하는 조합물이 제공된다.

[0386] **i. 온도-민감성 기질 메탈로프로테아제 돌연변이체**

[0387] 변형되지 않은 MMP 폴리펩티드와 비교하여 폴리펩티드의 1차 서열 내 변형에 의하여 온도 민감성인 tsMMP 폴리펩티드, 예를 들면, tsMMP-1 폴리펩티드가 본원에서 제공된다. tsMMP 폴리펩티드는 비허용 온도에서 tsMMP 폴리

펩티드의 활성과 비교하여 허용 온도에서 증가된 효소 활성을 나타낸다. 예를 들면, 본원에서 제공되는 tsMMP 폴리펩티드는 약 또는 34℃, 35℃, 36℃, 37℃, 38℃ 또는 39℃, 특히 약 또는 34℃ 또는 37℃인 비허용의 높은 온도와 비교하여 37℃ 미만인 낮은 온도, 예컨대, 약 또는 20℃, 21℃, 22℃, 23℃, 24℃, 25℃, 26℃, 27℃, 28℃, 29℃ 또는 30℃, 특히 약 또는 25℃에서 증가된 효소 활성을 나타낸다. tsMMP 폴리펩티드의 온도-의존적 활성 때문에 MMP의 활성은 조건적으로 제어될 수 있으며, 이에 의하여 활성화를 시간적으로 조절하여 장기간의 원치않는 ECM의 분해를 방지할 수 있다. 특히 상기 tsMMP 폴리펩티드는 ECM의 질환 또는 상태를 치료하기 위한, 예컨대 셀룰라이트와 같은 콜라겐-매개 질환 또는 상태를 치료하기 위한 용도, 처리 또는 방법에서 사용될 수 있다.

[0388] 본원에서 제공되는 tsMMP 폴리펩티드는 비허용 온도에 비교하여 허용 온도에서 약 또는 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 15, 20, 30, 40, 50 이상의 활성의 비율을 가진다. 따라서, 본원에서 제공되는 tsMMP 폴리펩티드의 비허용 온도에서 활성은 허용 온도에서 활성의 약 또는 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 이하이다. 본원에서 제공되는 tsMMPs 폴리펩티드는 야생형 MMP 폴리펩티드의 하나 이상의 활성, 예컨대, 콜라겐과 같은 ECM 성분의 절단을 위한 효소 활성을 유지한다. 전형적으로, 상기 활성은 야생형 또는 출발 단백질과 비교하여 실질적으로 변화되지 않는다(1%, 5%, 10%, 20% 또는 30% 미만으로 변화됨). 다른 예에서, 변형된 MMP 폴리펩티드의 활성은 야생형 또는 출발 MMP-1 폴리펩티드와 비교하여 증가되거나 감소된다. 허용 온도에서 활성이 측정되고, 허용 온도 또는 비허용 온도에서 출발의, 변형되지 않은 MMP 폴리펩티드의 활성과 비교된다. 예를 들면, 본원에서 제공되는 tsMMP 폴리펩티드는 허용 온도 또는 비허용 온도에서 야생형 MMP-1의 활성의 약 또는 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 140%, 150% 이상인 활성을 허용 온도에서 유지한다. 활성은 시험관내, 생체외 또는 생체내에서 측정되어, 변형되지 않은 MMP 폴리펩티드, 예컨대, 프로세싱 제제에 의하여 활성화되는 서열번호:327에 기재된 불활성 MMP 폴리펩티드, 또는 출발 물질로써 사용되는 것으로 당업자에 알려진 임의의 다른 MMP 폴리펩티드의 그것과 비교될 수 있다. 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같이, MMP의 자이모겐 불활성형 또는 변형된 MMP는 사용 또는 활성의 측정 전에 활성형으로 프로세싱되어야 한다.

[0389] MMP 폴리펩티드 내 변형은 불활성 또는 활성형, 대립형질 및 종 변이체, 스플라이스 변이체, 당업계에 알려진 변이체, 또는 하이브리드 또는 키메릭 MMP 폴리펩티드를 포함한, MMP 폴리펩티드의 임의의 형태로 제조될 수 있다. 예를 들어, 본원에서 제공되는 변형은 전구체 폴리펩티드, 불활성 프로엔자임 형태, 자이모겐 형태, 이들의 활성형, 및 이들의 대립형질 또는 종 변이체를 포함한, 표 3에 기재된 임의의 예시적 MMP 폴리펩티드로 제조될 수 있다. 예를 들면, 예시적인 MMP는 서열번호:98에 기재된 전구체 MMP-1 폴리펩티드, 서열번호:327에 기재된 프로펩티드를 포함하는 불활성 프로엔자임 MMP-1, 서열번호:99에 기재된 프로펩티드를 결한 성숙한 MMP-1 폴리펩티드, 또는 서열번호:98 내지 99, 327에 기재된 MMP-1 폴리펩티드의 어느 것과 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 서열 상동성을 가지는 이들의 임의의 종, 대립형질 또는 변형된 변이체 및 활성 절편이다. 변형은 또한 MMP 폴리펩티드가 온도 민감성이고(즉, 상기 변형을 포함하고), 효소 활성을 유지하는 한, 하나 이상의 도메인을 결한 MMP 폴리펩티드 내에 있을 수 있다. 예를 들어, 변형은 촉매 도메인만을 포함하는 MMP 폴리펩티드 내(예를 들어, 서열번호:327에 기재된 프로엔자임 MMP-1 폴리펩티드의 아미노산 81 내지 242 에 상응하는 MMP-1 내에) 있을 수 있다. 변형은 또한 프롤린 리치 링커의 전부 또는 일부를 결하거나/결하고(예를 들어, 서열번호:327에 기재된 프로엔자임 MMP-1 폴리펩티드의 아미노산 243 내지 258 에 상응하는 MMP-1 내), 헤모펙신 결합 도메인의 전부 또는 일부를 결한(예를 들어, 서열번호:327에 기재된 프로엔자임 MMP-1 폴리펩티드의 아미노산 259 내지 450 에 상응하는 MMP-1 내) MMP 폴리펩티드 내에 만들어질 수 있다. MMP-1 폴리펩티드의 대립형질 변이체는 서열번호:537에 기재된 임의의 하나 이상의 아미노산 변이체를 포함하는 MMP-1 폴리펩티드의 어느 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본원에서 변형을 위한 예시적인 종 변이체는 예를 들어 서열번호:527 내지 532에 기재된 돼지, 토끼, 소, 말, 랫트, 및 마우스를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 온도 민감성을 부여하기 위하여 본원에서 제공되는 MMP 폴리펩티드 내 변형은 폴리펩티드의 1차 서열의 변형 및 1차 서열이 아닌 변형을 포함한 당업계에 기술된 것들과 같은 다른 변형을 또한 포함하는 MMP 폴리펩티드로 제조될 수 있다. 대립형질 또는 종 변이체 또는 다른 변이체 내의 변형은 변형된 형태가 온도 민감성 변형을 포함하고 온도에 민감성이 있는 한, 이들의 임의의 형태, 예컨대 활성 또는 불활성 형태, 촉매 도메인만을 포함하는 형태, 또는 프롤린 리치 링커 또는 헤모펙신 결합 도메인의 전부 또는 일부를 결한 형태 내의 변형을 포함하는 것으로 이해된다. 본원에서 하기 논의되는 바와 같이, 상응하는 MMP-1 변형은 다른 MMP 폴리펩티드의 유사한 형태에도 만들어질 수 있다.

[0390] 따라서, 생성되는 변형된 MMP 폴리펩티드는 불활성인 자이모겐 프로엔자임인 것들 및 활성인 폴리펩티드인 것들

을 포함한다. 예를 들어, 본원에서 제공되는 자이모겐 프로엔자임인 임의의 변형된 폴리펩티드는 프로세싱 제제에 의해 활성화되어 활성인 MMP 폴리펩티드를 생성할 수 있다. 프로세싱 제제는 하기 표 3A에 기재된 임의의 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. MMP-1 폴리펩티드의 활성화는 전형적으로 프로펩티드의 절단 및/또는 프로펩티드를 제거하기 위한 효소의 분자간 및 분자내 프로세싱 후 활성 형태를 나타낸다(예를 들어, Visse 등(2003) Cir. Res., 92:827-839; Khan 등(1998) *Protein Science*, 7:815-836; Okada 등(1988) *Biochem J.*, 254:731-741; Okada & Nakanashi(1989) *FEBS Lett.*, 249:353-356; Nagase 등(1990) *Biochemistry*, 29:5783-5789; Koklitis 등(1991) *Biochem J.*, 276:217-221; Springman 등(1990) *PNAS*, 87:364-8; Murphy 등(1997) *Matrix Biol.*, 15:511-8 참조).

[0391] **[표 3A] 자이모겐 활성화제**

단백질가수분해 화합물	
프로테아제	플라스민
	혈장 칼리크레인
	트립신-1(트립신 I)
	트립신-2(트립신 II)
	호중구 엘라스타제
	카텝신 G
	트립타제
	키마제
	프로테이나제-3
	푸린
	uPA
	MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-10, MMP-26 및 MT1-MMP 포함 MMPs
비-단백질가수분해 화합물	
티올(Thiol)-변형 제제	4-아미노페닐머큐릭 아세테이트(AMPA)
	$HgCl_2$
	N-에틸말레이미드
입체형태 교란제	소디움 도데실 설페이트(SDS)
	카오트로픽(chaotropic) 제제
기타 화학물질 제제	산화된 글루타치온(GSSG)
	활성산소
	Au(I) 염
기타 활성화 조건	
	산성 pH
	열

[0392]

[0393] 본원에서 제공되는 출발의, 변형되지 않은 참조 폴리펩티드의 변형은 아미노산 교체 또는 치환, 아미노산의 첨가 또는 결실, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 예를 들어, tsMMP 폴리펩티드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 이상의 변형된 위치를 포함한다. 출발 참조 MMP-1 폴리펩티드와 비교하여 2 이상의 변형을 가지는 변형된 tsMMP 폴리펩티드가 또한 본원에서 제공된다. 변형된 MMP 폴리펩티드는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 이상의 변형된 위치를 가지는 것들을 포함한다. 본원에서 제공되는 임의의 변형은 생성되는 변형된 MMP 폴리펩티드가 그의 활성화된 형태인 경우 효소 활성을 유지한다면, 그리고 효소 활성이 비허용 온도와 비교하여 허용 온도에서 더 크다면 당업자에게 알려진 임의의 다른 변형과 조합될 수 있다. 본원에서 제공되는 변형된 MMP 폴리펩티드는 다양한 조건(예컨대, 허용 및 비허용 온도) 하에서 효소 활성을 측정하여 효소 활성을 유지하는 것들을 확인할 수 있다.

[0394] 본원에서 제공되는 변형은 당업자에게 통상적인 것과 같은 표준 재조합 DNA 기술에 의해 만들어질 수 있다. 표적 단백질 내 임의의 하나 이상의 아미노산의 돌연변이를 수행하기 위하여 당업계에 알려진 임의의 방법이 채택될 수 있다. 방법들은 고체상 폴리펩티드 합성법에 의하여 또는 (예컨대, Stratagene으로부터 입수가능한 QuickChange와 같은 키트를 이용한) 코드화하는 핵산 분자의 표준 위치-지향적 돌연변이생성법(site-directed mutagenesis)을 포함한다.

[0395] 폴리펩티드의 1차 서열 내에서 혹은 그외의 다른 변형은 또한 변형된 MMP 폴리펩티드 또는 탄수화물 부위의 추가, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 부위의 추가, Fc 도메인의 추가 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 이의 컨쥬게이트 내에 포함될 수 있다. 예를 들면, 상기 추가적 변형은 단백질의 반감기의 안정성을 증가시키기 위하여 만들어질 수 있다.

[0396] **1) 예시적 tsMMP-1 변형**

[0397] 출발의, 변형되지 않은 MMP-1 폴리펩티드 내 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는, 변형된 MMP-1 폴리펩티드가 본원에서 제공된다. 상기 아미노산 치환 또는 치환들은 다음의 위치의 어느 하나에 상응하는 하나 이상의 위치에 있을 수 있다: 서열번호:327에 기재된 아미노산 서열을 가지는 변형되지 않은 MMP-1 폴리펩티드의 84, 85, 95, 98, 99, 100, 103, 104, 105, 106, 109, 110, 111, 112, 118, 123, 124, 126, 147, 150, 151, 152, 153, 155, 156, 158, 159, 170, 171, 176, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 185, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 194, 195, 197, 198, 206, 207, 208, 210, 211, 212, 218, 223, 227, 228, 229, 230, 233, 234, 237, 240, 251, 254, 255, 256, 257 및 258, 또는 서열번호:327에 기재된 MMP-1 폴리펩티드에 적어도 또는 적어도 약 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 상동성을 가지는 MMP-1 폴리펩티드의 대립형질 또는 종 변이체 또는 다른 변이체 내의 상응하는 위치. 아미노산 치환은 아미노산의 산성(D 또는 E); 염기성(H, K 또는 R); 중성(C, N, Q, T, Y, S, G) 또는 소수성(F, M, W, I V, L A, P) 아미노산 잔기로의 치환을 포함한다. 예를 들면, 상기 알려진 위치에서 아미노산 치환은 아미노산 잔기 E, H, R, C, Q, T, S, G, M, W, I, V, L , A, P , N, F, D, Y 또는 K에 의한 치환을 포함한다. 상기 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 34℃ 또는 37℃의 비허용 온도와 비교하여 25℃의 허용 온도에서 증가된 활성에 의하여 온도 민감성인 MMP-1 폴리펩티드를 포함한다.

[0398] 예를 들면, 본원에서 제공되는 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 T84F(즉, 서열번호:327에 기재된 MMP-1 폴리펩티드의 위치 84번에 상응하는 위치에서 T가 F로 치환), E85F, L95K, L95I, R98D, I99Q, E100V, E100R, E100S, E100T, E100F, E100I, E100N, T103Y, P104A, P104M, D105A, D105F, D105G, D105I, D105L, D105N, D105R, D105S, D105T, D105W, D105E, L106C, L106S, A109H, D110A, V111R, D112S, A118T, S123V, N124D, T126S, G147P, R150P, R150V, R150D, R150I, R150H, D151G, N152A, N152S, S153T, F155L, F155A, D156H, D156L, D156A, D156W, D156V, D156K, D156T, D156R, D156M, P158T, P158G, P158K, P158N, G159V, G159T, G159M, G159I, G159W, G159L, G159C, P170D, P170A, G171P, G171E, G171D, A176F, A176W, F178T, F178L, D179N, D179V, D179C, E180Y, E180R, E180T, E180F, E180G, E180S, E180N, E180D, E181T, D181L, D181K, D181C, D181G, E182T, E182Q, E182M, E182G, E183G, R183S, T185R, T185Y, T185H, T185G, T185V, T185Q, T185A, T185E, T185D, N187R, N187M, N187W, N187F, N187K, N187I, N187A, N187G, N187C, N187H, F188V, R189N, R189T, R189Q, E190G, E190Y, E190D, Y191V, N192H, N192S, N192D, N192C, H194P, R195C, R195W, R195L, R195G, R195Q, R195A, R195D, R195V, A197C, A197V, A198G, A198L, A198M, G206A, G206S, L207R, L207V, L207I, L207G, S208R, S208L, S210V, S210A, T211L, D212G, D212H, Y218S, F223C, F223E, F223G, F223A, F223S, F223K, F223M, V227C, V227D, V227E, V227L, V227S, V227W, V227G, V227H, V227Q, V227R, Q228P, L229A, L229T, L29I, A230V, D233E, I234A, I234T, I234E, I234Q, I237L, I237W, I237N, I240S, I240A, I240C, I251S, I251W, Q254S, T255H, P256C, K257P, K257T 및 A258P의 임의의 하나 이상의 변형에 상응하는 아미노산 변형을 가지는 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 예시적인 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 서열번호:328 내지 526의 어느 것에 기재된 아미노산 서열, 및 이의 활성형 및 다른 형태, 및 이들의 대립형질 및 종 변이체를 가진다.

[0399] 일부 예에서, 상기 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 다음의 위치의 어느 것에 상응하는 하나 이상의 위치에서 아미노산 치환 또는 치환들을 가지는 폴리펩티드를 포함한다: 서열번호:327에 기재된 아미노산 서열을 가지는 변형되지 않은 MMP-1 폴리펩티드의 95, 100, 103, 105, 150, 151, 153, 155, 156, 159, 171, 176, 179, 180, 181, 182, 185, 187, 190, 191, 192, 194, 195, 198, 206, 207, 210, 212, 218, 223, 227, 228, 229, 230, 233, 234, 237 및 240, 또는 서열번호:327에 기재된 MMP-1 폴리펩티드에 적어도 또는 적어도 약 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 상동성을 가지는 MMP-1 폴리펩티드의 대립형질 또는 종 변이체 또는 다른 변이체 내의 상응하는 위치. 예를 들어, 본원에서 제공되는 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 L95K, E100V, T103Y, D105A, D105F, D105G, D105I, D105L, D105N, D105R, D105S, D105T, D105W, R150P, D151G, S153T, F155L, F155A, D156H, D156L, D156A, D156W, D156V, D156K, D156T, D156R, G159V, G159T, G171P, A176F, D179N, E180Y, E180R, E180T, E180F, E181T, D181L, D181K, E182T, E182Q, T185R, T185Y, T185H, T185G, T185V, T185Q, T185A, T185E, N187R, N187M, N187W, N187F, N187K, N187I, N187A, E190G, Y191V, N192H, N192S, N192D, N192C, H194P, R195C, R195W, R195L, R195G, R195Q, R195A, R195D, R195V, A198G, A198L, A198M, G206A, G206S, L207R, L207V, S210V, D212G, Y218S, F223C, F223E, F223G, F223A, F223S, V227C, V227D, V227E, V227L, V227S, V227W, Q228P, L229A, L229T, L229I, A230V, D233E, I234A, I234T, I234E, I234Q, I237L, I240S, I240A, 및 I240C의 임의의 하나 이상의 변형에 상응하는 아미노산 변형을 가지는 폴리펩티드를 포함한다. 상기 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 34℃ 또는 37℃의 비허용 온

도와 비교하여 25℃의 허용 온도에서 적어도 1.2배 이상의 활성, 예컨대, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 15, 20, 30, 40, 50배 이상의 활성을 나타낸다. 상기 변형된 MMP-1 폴리펩티드의 예는 서열번호:328, 331-340, 345-352, 354-357, 359, 363, 365, 368, 371, 373-374, 377-378, 380, 382-384, 388-395, 397-398, 401-419, 421-422, 424-426, 428-430, 433, 435, 437-450, 457-459, 462, 465-472, 477-478, 518의 어느 것에 기재된 아미노산의 서열, 및 이들의 활성형 및 다른 형태, 및 이들의 대립형질 및 종 변이체를 가진다.

[0400] 다른 예에서, 상기 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 다음의 위치의 어느 것에 대응하는 하나 이상의 위치에서 아미노산 치환 또는 치환들을 가지는 폴리펩티드를 포함한다: 서열번호:327에 기재된 아미노산 서열을 가지는 변형되지 않은 MMP-1 폴리펩티드의 95, 105, 150, 151, 155, 156, 159, 176, 179, 180, 181, 182, 185, 187, 195, 198, 206, 210, 212, 218, 223, 227, 228, 229, 230, 233, 234, 및 240, 또는 서열번호:327에 기재된 MMP-1 폴리펩티드에 적어도 또는 적어도 약 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 상동성을 가지는 MMP-1 폴리펩티드의 대립형질 또는 종 변이체 또는 다른 변이체 내의 상응하는 위치. 예를 들면, 본원에서 제공되는 MMP-1 폴리펩티드는 L95K, D105A, D105F, D105G, D105I, D105L, D105N, D105R, D105S, D105T, D105W, R150P, D151G, F155A, D156K, D156T, D156L, D156A, D156W, D156V, D156H, D156R, G159V, G159T, A176F, D179N, E180Y, E180T, E180F, D181L, D181K, E182T, E182Q, T185R, T185H, T185Q, T185A, T185E, N187R, N187M, N187F, N187K, N187I, R195V, A198L, A198M, G206A, G206S, S210V, Y218S, F223E, V227C, V227E, V227W, Q228P, L229T, L229I, D233E, I234A, I234T, I234E, I240S, 및 I240C 의 임의의 하나 이상의 변형에 상응하는 아미노산 변형을 가지는 폴리펩티드를 포함한다. 상기 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 34℃ 또는 37℃의 비허용 온도와 비교하여 25℃의 허용 온도에서 적어도 1.5배 이상의 활성, 예컨대, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 15, 20, 30, 40, 50배 이상의 활성을 나타낸다. 상기 변형된 MMP-1 폴리펩티드의 예는 서열번호:328, 331-340, 345-346, 348-352, 354-357, 359, 363, 365, 368, 373-374, 377-378, 382-384, 388-391, 395, 397-398, 401-402, 404, 411, 415-419, 421-422, 430, 433, 437, 439-441, 443-444, 446-449의 어느 것에 기재된 아미노산의 서열, 및 이들의 활성형 및 다른 형태, 및 이들의 대립형질 및 종 변이체를 가진다.

[0401] 추가적 예에서, 본원에서 제공되는 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 25℃의 허용 온도에서 온도 민감성이고, 25℃에서 야생형 MMP-1과 비교하여 25℃에서 적어도 30%, 예컨대, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 110%, 120%, 140%, 150% 이상의 활성을 나타내는 변형된 MMP-1 폴리펩티드를 포함한다. 상기 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 다음의 위치의 어느 것에 상응하는 하나 이상의 위치에서 아미노산 치환 또는 치환들을 가지는 폴리펩티드를 포함한다: 서열번호:327에 기재된 아미노산 서열을 가지는 변형되지 않은 MMP-1 폴리펩티드의 95, 105, 150, 156, 159, 179, 180, 182, 185, 187, 195, 198, 212, 223, 227, 234, 및 240, 또는 서열번호:327에 기재된 MMP-1 폴리펩티드에 적어도 또는 적어도 약 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 상동성을 가지는 MMP-1 폴리펩티드의 대립형질 또는 종 변이체 또는 다른 변이체 내의 상응하는 위치. 예를 들면, 본원에서 제공되는 MMP-1 폴리펩티드는 L95K, D105A, D105G, D105I, D105L, D105N, D105S, D105W, D105T, R150P, D156K, D156T, D156V, D156H, D156R, G159V, G159T, D179N, E180Y, E180T, E180F, E182T, T185H, T185Q, T185E, N187M, N187K, N187I, R195V, A198L, F223E, V227E, I234E 및 I240S의 임의의 하나 이상의 변형에 상응하는 아미노산 변형을 가지는 폴리펩티드를 포함한다. 상기 변형된 MMP-1 폴리펩티드의 예는 서열번호:328, 332-335, 337-340, 345, 349-352, 355, 359, 363, 368, 373-374, 377, 384, 388-389, 391, 397, 402, 404, 411, 416, 422, 430, 444, 449의 어느 것에 기재된 아미노산의 서열, 또는 이들의 활성형 및 다른 형태, 및 이들의 대립형질 및 종 변이체를 가진다.

[0402] 특히, 본원에서 제공되는 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 다음의 위치의 어느 것에 상응하는 하나 이상의 위치에서 아미노산 치환 또는 치환들을 가진다: 서열번호:327에 기재된 아미노산 서열을 가지는 변형되지 않은 MMP-1 폴리펩티드의 95, 105, 150, 156, 159, 179, 180, 182, 185, 187, 198, 227, 234 및 240, 또는 서열번호:327에 기재된 MMP-1 폴리펩티드에 적어도 또는 적어도 약 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 상동성을 가지는 MMP-1 폴리펩티드의 대립형질 또는 종 변이체 또는 다른 변이체 내의 상응하는 위치. 본원에서 제공되는 MMP-1 폴리펩티드는 임의의 하나 이상의 변형 L95K, D105I, D105N, D105L, D105A, D105G, R150P, D156R, D156H, D156K, D156T, G159V, G159T, D179N, E180T, E180F, E182T, T185Q, N187I, A198L, V227E, I234E 및 I240S에 상응하는 아미노산 변형을 가지는 폴리펩티드를 포함한다. 더욱 특히는, 본원에서 제공되는 MMP-1 폴리펩티드는 임의의 하나 이상의 변형 L95K, D105N, R150P, D156K, D156T, G159V, D179N, E180T, A198L, V227E, 및 I240S에 상응하는 아미노산 변형을 가지는 폴리펩티드를 포함

한다.

[0403] 본원에서 제공되는 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 가역적 또는 비가역적(또한 불가역적이라고 불림) 온도-의존적 활성을 나타내는 것들을 포함한다. 모든 경우에서, 본원에서 제공되는 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 비허용 온도(예컨대, 34℃ 또는 37℃)와 비교하여 허용 온도(25℃)에서 증가된 활성을 나타낸다. 비가역적 폴리펩티드에 대하여, 허용 온도에 노출 전에, 순차적으로 또는 간헐적으로 비허용 온도에의 노출은 상기 폴리펩티드가 비가역적으로 불활성이도록 한다. 따라서, 온도 허용 조건, 예컨대, 25℃로 복귀된 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 비허용 조건, 예컨대, 34℃ 또는 37℃에서 상기 MMP-1 폴리펩티드와 동일하거나 유사한 활성을 나타낸다. 예를 들어, 허용 조건으로 복귀시, 본원에서 제공되는 비가역적인 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 비허용 온도에서 활성의 약 또는 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 105%, 110%, 115%, 또는 120%를 나타낸다. 본원에서 제공되는 비가역적인 변형된 MMP-1 폴리펩티드의 예는 임의의 하나 이상의 변형 L95K, D105I, D105L, D105N, D105R, D105W, D151G, F155A, D156K, D156T, D156L, D156A, D156W, D156V, D156H, D156R, G159V, A176F, D179N, D181L, D181K, E182T, E182Q, T185R, N187F, N187I, G206A, G206S, V227C, V227E, Q228E, L229T, D233E, I234A, I234T, I234E, I240S에 상응하는 아미노산 변형을 가지는 폴리펩티드, 예를 들어, 서열번호: 328, 331-332, 337-339, 346, 348, 349-352, 354-357, 363, 365, 368, 378, 382-384, 390, 401, 404, 417-418, 430, 433, 439-440, 443-444, 446-447, 449에 기재된 어느 것, 또는 이의 활성형 및 다른 형태, 및 이의 대립형질 및 종 변이체를 포함한다.

[0404] 가역적 폴리펩티드에 대하여, 허용 온도에 노출 전에, 순차적으로 또는 간헐적으로 비허용 온도에의 노출은 상기 폴리펩티드가 가역적으로 활성이도록 한다. 따라서, 온도 허용 조건으로 복귀된 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 활성을 회복하고, 이에 의하여 비허용 온도와 비교하여 허용 온도에서 증가된 활성을 나타낸다. 상기 예에서, 회복된 활성은 완전하거나 부분적일 수 있다. 따라서, 온도 허용 조건, 예컨대, 25℃로 복귀된 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 비허용 온도, 예컨대, 34℃ 또는 37℃에서 활성과 비교하여 증가된 활성을 나타낸다. 예를 들어, 허용 조건으로 복귀시, 본원에서 제공되는 가역적인 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 비허용 온도에서 활성의 약 또는 120%, 125%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 200% 이상을 나타낸다. 본원에서 제공되는 가역적인 변형된 MMP-1 폴리펩티드의 예는 임의의 하나 이상의 변형 D105A, D105F, D105G, D105S, D105T, R150P, G159T, E180Y, E180T, E180F, T185H, T185Q, T185A, T185E, N187R, N187M, N187K, R195V, A198L, A198M, S210V, Y218S, F223E, V227W, L229I 및 I240C에 상응하는 아미노산 변형을 가지는 폴리펩티드, 예를 들어, 서열번호: 333-336, 340, 345, 359, 373-374, 377, 388-389, 391, 395, 397-398, 402, 411, 415-416, 419, 421-422, 437, 441, 448에 기재된 어느 것, 또는 이의 활성형 및 다른 형태, 및 이의 대립형질 및 종 변이체를 포함한다.

[0405] **2) 조합**

[0406] 출발 또는 참조 MMP-1 폴리펩티드와 비교하여 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 이상의 변형을 포함하는 변형된 MMP-1 폴리펩티드가 본원에서 제공된다. 본원에서 제공되는 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 상기 제공된 임의의 2 이상의 변형을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본원에서 제공되는 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 다음의 위치의 어느 것에 상응하는 임의의 2 이상의 위치에서 아미노산 치환들을 포함한다: 서열번호:327에 기재된 아미노산 서열을 가지는 변형되지 않은 MMP-1 폴리펩티드의 84, 85, 95, 98, 99, 100, 103, 104, 105, 106, 109, 110, 111, 112, 118, 123, 124, 126, 147, 150, 151, 152, 153, 155, 156, 158, 159, 170, 171, 176, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 185, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 194, 195, 197, 198, 206, 207, 208, 210, 211, 212, 218, 223, 227, 228, 229, 230, 233, 234, 237, 240, 251, 254, 255, 256, 257 및 258, 또는 서열번호:327에 기재된 MMP-1 폴리펩티드에 적어도 또는 적어도 약 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 상동성을 가지는 MMP-1 폴리펩티드의 대립형질 또는 종 변이체 또는 다른 변이체 내의 상응하는 위치. 일반적으로, 상기 조합 돌연변이체는 온도 민감성이고, 비허용 온도에서 tsMMP-1 폴리펩티드의 활성과 비교하여 허용 온도에서 증가된 효소 활성을 나타낸다. 전형적으로, 조합 돌연변이체는 또한 허용 또는 비허용 온도에서 단일 돌연변이체 MMP-1 폴리펩티드 단독과 비교하여 또는 상기 아미노산 변화들을 포함하지 않는 변형되지 않은 MMP-1 폴리펩티드(예컨대, 서열번호:327에 기재된 야생형 MMP-1 폴리펩티드 또는 이의 활성형 또는 다른 형태)와 비교하여 허용 온도에서 활성을 유지한다.

[0407] 본원에서 제공되는 예시적인 MMP-1 조합 돌연변이체는 다음의 위치의 어느 것에 상응하는 임의의 2 이상의 위치에서 아미노산 치환들을 포함한다: 서열번호:327에 기재된 아미노산 서열을 가지는 변형되지 않은 MMP-1 폴리펩티드의 95, 105, 150, 156, 159, 179, 180, 182, 185, 187, 198, 227, 234 및 240, 또는 서열번호:327에 기재된 MMP-1 폴리펩티드에 적어도 또는 적어도 약 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98%, 99% 이상의 서열 상동성을 가지는 MMP-1 폴리펩티드의 대립형질 또는 종 변이체 또는 다른 변이체 내의 상응하는 위치. 예를 들어, 본원에서 제공되는 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 임의의 2 이상의 변형 L95K, D105I, D105N, D105L, D105A, D105G, R150P, D156R, D156H, D156K, D156T, G159V, G159T, D179N, E180T, E180F, E182T, T185Q, N187I, A198L, V227E, I234E 및 I240S에 상응하는 아미노산 변형을 가지는 폴리펩티드를 포함한다. 더욱 특히는, 본원에서 제공되는 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 임의의 2 이상의 변형 L95K, D105N, R150P, D156K, D156T, G159V, D179N, E180T, A198L, V227E, 및 I240S에 상응하는 아미노산 변형을 가지는 폴리펩티드를 포함한다. 본원에서 제공되는 조합 돌연변이체 내에는 2 이상의 상이한 위치가 변형된 것으로 이해된다. 본원에서 제공되는 MMP-1 조합 돌연변이체 폴리펩티드의 예가 실시예 29의 표 27에 개시되어 있다.

[0408] **3) 부가적 변형들**

[0409] 본원에서 제공되는 임의의 변형된 MMP, 예를 들어 임의의 변형된 MMP-1 폴리펩티드는 또한 당업계에 기술된 하나 이상의 다른 변형을 포함할 수 있다. 부가적 변형은 예를 들면, 당업계에 알려진 임의의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입을 포함할 수 있다. 상기 기재된 하나 이상의 변형을 포함하는 것에 추가로, 본원에서 제공되는 임의의 변형된 MMP-1 폴리펩티드는, 생성되는 MMP-1 폴리펩티드가 비허용 온도(예컨대, 34℃ 또는 37℃)와 비교하여 허용 온도(예컨대, 25℃)에서 증가된 활성을 나타내고 허용 또는 비허용 온도에서 야생형 MMP-1의 활성을 유지하는 한, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 이상의 부가적 변형을 포함할 수 있다. 부가적 변형은 효소에 부가적 성질, 예컨대, 증가된 안정성, 증가된 반감기 및/또는 억제제, 예컨대 TIMP에 대한 증가된 저항성을 부여할 수 있다. 부가적 변형은 폴리펩티드의 1차 서열에 대한 변형 뿐만 아니라 다른 변형, 예컨대 폴리펩티드의 페길화(PEGlaytion) 및 글리코실화(glycosylation)를 포함한다. 일반적으로, 상기 폴리펩티드는 본원에서 제공되는 하나 이상의 변형을 포함하고, 더 높은 온도에서 보다 더 낮은 온도에서 증가된 활성을 나타낸다. 본원에서 제공되는 폴리펩티드 내에 포함될 수 있는 변형의 예는 서열번호:327에 기재된 폴리펩티드의 T4P, Q10P, R30M, R30S, T96R, A114V, F166C, I172V, D181H, R189T, E200A, G214E, D232N, D233G, R243S, Q254P, T286A, I298T, E314G, F315S, V374M, R386Q, S387T, G391S, 및 T432A 변형을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0410] **4) 다른 MMPs**

[0411] 기질 메탈로프로테아제는 매우 상동인(homologous) 폴리펩티드이며, 세포외 기질 성분에 대한 유사한 특이성을 나타낸다. MMP의 예시적 서열은 표 3에 기재되어 있으며, 예를 들면, 서열번호:1, 711, 714, 717, 720, 723, 726, 729, 732, 735, 738, 741, 744, 747, 750, 753, 756, 759, 762, 765, 768, 771, 774 또는 777에 기재된 어느 것 또는 자이모겐 형태, 이의 활성형 또는 다른 형태, 또는 이의 대립형질 또는 종 변이체이다. 도 1 내지 7 은 예시적인 MMP 폴리펩티드의 자이모겐 형태의 배열을 제공한다. 따라서, MMP-1 내의 본원에서 제공되는 임의의 변형은 임의의 다른 MMP 폴리펩티드 내에 만들어질 수 있다. 따라서, 본원의 기재에 기초하여, 임의의 MMP, 종, 대립형질 변이체 또는 다른 변이체는 비허용 온도(일반적으로 더 높은 온도)와 비교하여 허용 온도(일반적으로 더 낮은 온도)에서의 활성에 의하여 일시적으로 (가역적 또는 비가역적) 활성인 것으로 만들어질 수 있다. 상기 tsMMP 돌연변이체는 당업자에 의하여 사용될 수 있고, ECM-매개 질환 또는 상태의 치료를 위한 조성물, 처리 또는 방법에서 사용될 수 있다.

[0412] 다양한 MMPs를 MMP-1(예를 들면, 서열번호: 327에 기재된)에 배열하고, 상응하는 잔기들을 확인하는 것은 당업자의 수준 이내이다. 본원에서 제공되는 임의의 변형은 임의의 다른 MMP 내 상응하는 잔기에 만들어질 수 있다. 당업자는 비허용 온도와 비교하여 허용 온도에서의 온도 민감성에 대한 생성되는 변형된 폴리펩티드의 활성을 시험할 수 있다. 특히, MMP 내 상응하는 위치에 보존적 아미노산 차이는 기능적으로 불변인 것으로 이해된다. 따라서, MMP-1 내 잔기가 다른 MMP 내 그의 보전적 잔기와 배열되는 경우, 상기 잔기는 본원에서 변형을 위하여 고려되는 것으로 이해된다. 예를 들면, 서열번호:327에 개시된 MMP-1 내 95번 위치는 루이신(L)이다. 다른 MMPs와 서열번호:327의 배열은 다른 MMPs 내 95번 위치가 루이신, 이소루이신(I) 또는 발린(V) 잔기인 것을 나타낸다(도 1 내지 7). 각각의 L, I 및 V는 보전적 잔기이다.

[0413] 특히, MMP 내 상응하는 잔기에서 상응하는 MMP-1 변형을 수행함으로써 하나 이상의 아미노산 치환에 의하여 변형되어 온도 민감성을 부여하는 변형된 MMP 폴리펩티드가 본원에서 제공된다. 도 8 내지 11은 변형을 위한 예시적인 아미노산 잔기들을 묘사한다. 상기 확인된 잔기들은 오직 예시적이며, 다른 아미노산 잔기 또는 다른 MMP-1 상응 잔기에서 MMP의 변형을 수행하여 온도 민감성을 부여하는 것은 당업자의 수준 이내에 있는 것으로 이해된다. 본원에서 제공되는 예시적인 변형은 임의의 MMP, 예를 들면, MMP-8, MMP-13, MMP-18, MMP-2, MMP-9, MMP-3, MMP-10, MMP-11, MMP-7, MMP-26 및 MMP-12의 다음의 위치의 어느 것에 상응하는 하나 이상의 위치에서

변형을 포함한다: 서열번호:327에 기재된 아미노산 서열을 가지는 변형되지 않은 MMP-1의 95, 105, 151, 156, 159, 176, 179, 180, 181, 182, 185, 195, 198, 206, 210, 212, 218, 223, 228, 229, 233, 234, 및 240. 변형은 상기 본원에서 제공된 변형들의 임의의 하나 이상을 MMP-1 내 상기 기재된 위치에 상응하는 위치에서 포함한다. 예를 들면, 서열번호:327에 기재된 MMP-1 폴리펩티드 내 95번 잔기는 서열번호:101에 기재된 MMP-8 폴리펩티드 내 113번 잔기에 상응한다. 따라서, 서열번호: 101에 기재된 아미노산 서열을 가지는 변형되지 않은 MMP-8 폴리펩티드 의 아미노산 변형 L113K를 가지는 변형된 MMP-8이 본원에서 제공된다. 상기 기재에 기초한 유사한 변형들이 본원에서 제공된다.

[0414] 본원에서 제공되는 임의의 변형된 MMP 폴리펩티드는 또한 당업계에 기술된 하나 이상의 다른 변형을 포함할 수 있다. 부가적인 변형은 예를 들면 당업계에 공지된 임의의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입을 포함할 수 있다. 상기 기재된 하나 이상의 변형을 포함하는 것에 추가로, 본원에서 제공되는 임의의 변형된 MMP 폴리펩티드는, 생성되는 MMP 폴리펩티드가 비허용 온도(예컨대, 34℃ 또는 37℃)와 비교하여 허용 온도(예컨대, 25℃)에서 증가된 활성을 나타내고, 허용 또는 비허용 온도에서 야생형 MMP의 활성을 유지하는 한, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 이상의 부가적 변형을 포함할 수 있다. 부가적 변형은 효소에 부가적 성질, 예컨대, 증가된 안정성, 증가된 반감기 및/또는 억제제, 예컨대 TIMP에 대한 증가된 저항성을 부여할 수 있다. 부가적인 변형은 폴리펩티드의 1차 서열에 대한 변형 뿐만 아니라 다른 변형, 예컨대 폴리펩티드의 페길화 및 글리코실화와 같은 다른 변형을 포함한다. 일반적으로, 상기 폴리펩티드는 본원에서 제공되는 하나 이상의 변형을 포함하고, 더 높은 온도에서 보다 더 낮은 온도에서 증가된 활성을 나타낸다. 본원에서 제공되는 폴리펩티드 내에 포함될 수 있는 예시적인 변형은 하기 표 3B에 개시된 임의의 변형을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0415] **[표 3B] MMPs내 변형의 예**

MMP	서열번호	아미노산 변형
MMP-8	101	S3C; T32I; K87E; E154G; D193V; S229T; N246Y; A436V; K460T
MMP-13	104	H2L; A8V; F75S; D89H; D390G; I427T
MMP-2	110	A27S; R101H; D210Y; A228T; F239L; E404K; A447V; T498M; V620I; V621L; S644I
MMP-9	113	A20V; N38S; E82K; N127K; L187F; R239H; T258I; Q279R; F571V; P574R; R668Q
MMP-3	116	K45E; H113P; R248W
MMP-10	119	L4V; V8G; R53K; G65R; E142Q; F226L; G282E; L440F; H475L
MMP-11	122	V38A; E44K; P61L; S86P; D166N; F182S; Q323H
MMP-7	125	C7W; R77R; S115T; G137D; P241L
MMP-26	128	K43E; S46L; I260M
MMP-12	131	N357S; F468L; G469R
MMP-19	146	R103C; P245S; P488T; T491M

[0416]

[0417] **2. 기질-분해효소 및 활성화제의 조합**

[0418] 기질-분해효소의 활성화를 위하여 충분한, 활성화가능한 기질-분해효소 및 활성화제의 조합이 본원에서 제공된다. 본원의 목적을 위하여, 활성화가능한 기질-분해효소는 불활성형으로 제공된다. 일반적으로, 활성화가능한 기질-분해효소의 조성물은 활성화제와 별개로 제공될 수 있다. 상기 조성물은 동일한 용기 또는 별개의 용기 내에 별개로 제공될 수 있다. 일반적으로, 단독 포장시, 상기 효소는 효소가 활성이도록 하기에 불충분한 활성화 조건이 존재하도록 제공된다.

[0419] 기질-분해효소는 치료적으로 유효한 농도로 액체 또는 동결건조된 형태로서 제공될 수 있다. 대안적으로, 기질-분해효소는 농축된 액체로써 제공되어, 충분한 양의 활성화제를 첨가함으로써 치료적으로 유효한 농도의 효소를 생성할 수 있다. 상기 효소는 용액 또는 현탁액으로써 제공되거나, 적절한 전달 비히클, 예컨대 리포솜, 유리입자, 모세관 튜브, 약물전달장치, 젤라틴, 정제, 캡슐, 알약, 시간방출코팅 뿐만 아니라 경피패치 제제 및 건조 분말 흡입기 또는 다른 그러한 비히클 내로 캡슐화될 수 있다. 상기 활성화제는 전형적으로 단독으로 또는 상기 기질-분해효소의 재구성 및/또는 노출 후에 간질 내로 투여하기 위한 액체 용액 또는 현탁액으로 제공된다. 하기 섹션 F에 기술된 바와 같이, 이러한 조합물 및 또한 제조품, 예컨대 용기를 함유하는 키트 또한 제공된다.

[0420] 따라서, 원하는 경우, 활성화가능한 기질-분해효소를 상기 효소가 활성화제에 노출되어 활성인 효소를 생성하는

활성화 조건에 기인한다. 활성화제에 노출은 시험관내 또는 생체내에서 달성될 수 있다. 예를 들어, 활성화가능한 효소 및 활성화제가 별개로 제공되는 경우, 이들은 함께 또는 별개로 투여될 수 있다. 별개로 투여되는 경우, 조건적으로 활성화가능한 기질-분해효소는 상기 활성화제와 동시에, 순차적으로 또는 간헐적으로 투여될 수 있다. 또다른 예에서, 동결건조된 또는 농축된 액체 형태인 기질-분해효소가 사용직전 상기 활성화제와 재구성될 수 있다. 그러한 예에서, 기질-분해효소 및 활성화제의 혼합물이 함께 투여될 수 있다. 그러한 활성화 방법은 당업자에 의하여 경험적으로 결정될 수 있으며, 효소 및 활성화제의 선택, 원하는 투여방법 및 투여용법에 따라 달라질 수 있다.

[0421] 상기 활성화가능한 기질-분해효소는 물품 또는 제조품 단독으로, 또는 상기 활성화제와 조합물로 제공될 수 있다. 예를 들어, 상기 효소가 상기 활성화제와 조합물로 제공된다면, 제조품은 하나의 구획에서 동결건조된 또는 액체 형태인 효소를, 그리고 인접한 구획에서 활성화제를 함유할 수 있다. 상기 구획은 분할 멤버(dividing member)에 의해 분리될 수 있다. 그러한 제조품은 본원의 다른 곳에 기술되어 있다.

[0422] 기질-분해효소 및 활성화제의 조합은 또한 하기에서 상세하게 논의된, 다른 제제들을 추가로 함유할 수 있다. 예를 들어, 상기 활성화제 및 기질-분해효소 뿐만 아니라, 하나 이상의 마취제, 혈관수축제 또는 분산제를 함유하는 조합이 제공될 수 있다.

[0423] **E. 기질-분해효소 및 이들의 폴리펩티드를 코드화하는 핵산의 생산방법**

[0424] 본원에 기재된 기질-분해효소의 폴리펩티드는 단백질 정제 및 재조합 단백질 발현에 대한 해당 기술분야에서 잘 알려진 방법들에 의해 획득될 수 있다. 원하는 유전자를 코드화하는 핵산의 확인을 위한 당업자에게 알려진 임의의 방법들이 사용될 수 있다. 당해 기술분야에서 이용할 수 있는 임의의 방법을 사용하여, 예컨대 세포 또는 조직 원료로부터, 원하는 기질-분해효소를 코드화하는, 전체길이의(즉, 전체코드화부위를 포함하는) cDNA 또는 게놈 DNA 클론을 획득할 수 있다. 변형된 또는 변이체 기질-분해효소는, 예컨대 위치-지정 돌연변이생성(site-directed mutagenesis)에 의해 야생형 폴리펩티드로부터 제작될 수 있다.

[0425] 폴리펩티드는 핵산분자의 클로닝 및 분리에 대하여 당업자에서 알려진 임의의 이용가능한 방법들을 이용하여 클로닝되거나 분리될 수 있다. 그러한 방법들은 핵산분자 혼성화 스크리닝, 항체-기반 스크리닝 및 활성-기반 스크리닝을 포함한, 핵산분자의 PCR 증폭 및 라이브러리 스크리닝을 포함한다.

[0426] 예를 들어, 폴리머라제 사슬 반응(PCR) 방법을 포함한, 핵산의 증폭방법은 원하는 폴리펩티드를 코드화하는 핵산분자를 분리하는데 사용될 수 있다. 핵산 함유 재료는 원하는 폴리펩티드-코드화 핵산분자가 분리될 수 있는 출발재료로써 사용될 수 있다. 예를 들어, DNA 및 mRNA 제제, 세포추출물, 조직추출물, 조직추출물, 체액시료(예컨대, 혈액, 혈청, 침), 건강한 및/또는 병에 걸린 대상의 시료가 증폭방법에서 사용될 수 있다. 핵산 라이브러리 또한 출발재료의 원료로써 사용될 수 있다. 프라이머는 원하는 폴리펩티드를 증폭하도록 설계될 수 있다. 예를 들어, 프라이머는 원하는 폴리펩티드가 생성되는 발현된 서열을 기초로 설계된다. 프라이머는 폴리펩티드 아미노산 서열의 역-번역을 기초로 설계될 수 있다. 증폭에 의해 생성되는 핵산분자는 서열분석되어 원하는 폴리펩티드를 코드화하는지 확인될 수 있다.

[0427] 벡터, 예를 들어 단백질 발현벡터 또는 DNA 서열을 코드화하는 핵심 단백질의 증폭을 위하여 설계된 벡터 내로 합성 유전자를 클로닝하기 위한 목적으로 제한 엔도뉴클레아제 부위를 함유하는 링커서열을 포함하는, 추가 뉴클레오티드 서열이 폴리펩티드-코드화 핵산분자에 연결될 수 있다. 더욱이, 기능성 DNA 요소들을 특정화하는 추가 뉴클로오티드 서열이 폴리펩티드-코드화 핵산분자에 작동가능하게 연결될 수 있다. 그러한 서열의 예는 세포내 단백질 발현을 용이하게 하도록 고안된 프로모터 서열, 및 단백질 분비를 용이하게 하는 분비서열, 예를 들어 이종(heterologous) 시그널 서열을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 그러한 서열은 당업자에 알려져 있다. 예를 들어, 이종 시그널 서열의 예는 서열번호:2에 기재된 인간 카파 IgG 이종 시그널 서열을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 추가 뉴클레오티드 잔기 서열, 예컨대 단백질 결합부위를 특정화하는 염기의 서열이 또한 효소-코드화 핵산분자에 연결될 수 있다. 상기 부위는 특정 표적세포 내로 효소 흡수(uptake)를 용이하게 하는 단백질을 촉진하거나 코드화하거나, 또는 그렇지 않으면 합성 유전자 산물의 약동학을 변화시키는 잔기서열을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 효소는 PEG 잔기(moiety)에 연결될 수 있다.

[0428] 또한, 예를 들어, 폴리펩티드의 검출 또는 친화성 정제(affinity purification)를 돕기 위한 태그 또는 다른 잔기가 첨가될 수 있다. 예를 들어, 추가 핵산 잔기서열, 예컨대 에피토프 태그 또는 다른 검출가능한 마커를 특정화하는 염기서열 또한 효소-코드화 핵산분자에 연결될 수 있다. 그러한 서열의 예는 His 태그(예컨대, 6xHis, HHHHHH; 서열번호:235) 또는 Flag 태그(DYKDDDDK; 서열번호:236)를 코드화하는 핵산서열을 포함한다.

[0429] 그다음 확인되고 분리된 핵산이 적당한 클로닝 벡터 내로 삽입될 수 있다. 당해 기술분야에서 알려진 많은 벡터-숙주 시스템들이 이용될 수 있다. 가능한 벡터는 플라스미드 또는 변형된 바이러스를 포함하나, 이에 제한되지 아니하나, 벡터 시스템은 사용된 숙주세포와 적합(compatible)해야만 한다. 그러한 벡터는 람다 유도체와 같은 박테리오파지, pCMV4, pBR322 또는 pUC 플라스미드 유도체 또는 블루스크립트 벡터(Stratagene, La Jolla, CA)와 같은 플라스미드를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 다른 발현벡터는 본원에서 예시된 HZ24 발현벡터를 포함한다. 클로닝 벡터 내 삽입은, 예를 들어 상보성 점착종단(cohesive termini)을 가지는 클로닝 벡터 내로 DNA 절편을 연결함으로써 달성될 수 있다. 삽입은 TOPO 클로닝 벡터(Invitrogen, Carlsbad, CA)를 이용하여 행해질 수 있다. 만약 절편 DNA에 사용된 상보성 제한부위(restriction sites)가 클로닝 벡터 내에 존재하지 않는다면, DNA 분자의 말단은 효소적으로 변형될 수 있다. 대안적으로, DNA 말단 상에 뉴클레오티드 서열(링커)을 연결함으로써 원하는 임의의 부위가 제조될 수 있다; 이러한 연결된 링커는 제한 엔도뉴클레아제 인식서열을 코드화하는, 특정한 화학적으로 합성된 올리고뉴클레오티드를 함유할 수 있다. 대안적 방법에서, 절단된 벡터 및 단백질 유전자는 단일중합체 테일링(homopolymeric tailing)에 의해 변형될 수 있다. 재조합 분자는 예를 들어, 형질전환, 트렌스펙션, 감염, 전기천공(electroporation) 및 초음파천공(sonoporation)을 통해 숙주세포 내로 도입되어, 많은 카피의 유전자 서열을 생성할 수 있다.

[0430] 특정 구현예에서, 분리된 단백질 유전자, cDNA 또는 합성된 DNA 서열을 도입한 재조합 DNA 분자로 숙주세포 형질전환은 상기 유전자의 복수카피의 생성을 가능케 한다. 따라서, 형질전환체를 성장시키고, 형질전환체로부터 재조합 DNA 분자를 분리하고, 필요한 경우 분리된 재조합 DNA로부터 삽입된 유전자를 회수함으로써, 상기 유전자가 다량으로 획득될 수 있다.

[0431] **1. 벡터 및 세포**

[0432] 하나 이상의 원하는 단백질, 예컨대 본원에서 기술된 임의의 것의 재조합 발현을 위하여, 상기 단백질을 코드화하는 뉴클레오티드 서열의 모두 또는 일부를 함유하는 핵산이 적당한 발현벡터, 즉 삽입된 단백질 코드화서열의 전사 및 번역에 필수적인 요소를 함유하는 벡터 내로 삽입될 수 있다. 필수 전사 및 번역 시그널이 또한 효소 유전자를 위한 고유한 프로모터, 및/또는 이들의 인접부위에 의해 제공될 수 있다.

[0433] 또한 효소를 코드화하는 핵산을 함유하는 벡터가 제공된다. 벡터를 함유하는 세포가 또한 제공된다. 상기 세포는 진핵 및 원핵세포를 포함하며, 상기 벡터는 그안에 사용하기 적합한 임의의 것이다.

[0434] 상기 벡터를 함유하는, 내피세포를 포함하는 원핵 및 진핵세포가 제공된다. 그러한 세포는 박테리아 세포, 효모세포, 진균세포, 고세포(Archea), 식물세포, 곤충세포 및 동물세포를 포함한다. 코팅된 단백질이 세포에 의해 발현되는 조건하에서 상기-기술된 세포를 성장시키고, 발현된 단백질을 회수함으로써, 상기 세포를 이용하여 이들의 단백질을 생산한다. 본원의 목적을 위하여, 예를 들어, 효소가 배지 내로 분비될 수 있다.

[0435] 고유의 또는 이종의 시그널 서열에 연결된 프로엔자임 폴리펩티드를 코드화하는 뉴클레오티드 서열 뿐만 아니라, 이들의 복수카피를 함유하는 벡터가 제공된다. 상기 세포 내 효소 단백질의 발현을 위하여, 또는 상기 효소 단백질이 분비성 단백질로서 발현되도록 벡터를 선택할 수 있다. 상기 효소의 프로엔자임(즉, 자이모겐) 형태가 본원에서 활성화가능한 효소로서 사용을 위해 정제될 수 있다. 대안적으로, 분비시 프로세그먼트(prosegment)가 촉매적으로 또는 자가촉매적으로 절단되어 성숙한 효소가 생성될 수 있다. 필요하다면, 상기 효소는 프로세그먼트가 제제로부터 제거되도록 정제될 수 있다. 그러한 성숙한 형태가, 만약 불활성이라면, 단일사슬 또는 2개-사슬 형태로 활성화가능한 효소로서 본원에서 또한 사용될 수 있다.

[0436] 다양한 숙주-벡터 시스템이 단백질 코드화 서열을 발현하는데 사용될 수 있다. 이들은 바이러스(예컨대, 백시니아바이러스(vaccinia virus), 아데노바이러스 및 다른 바이러스)로 감염된 포유동물 세포 시스템; 바이러스(예컨대, 배큘로바이러스)로 감염된 곤충세포 시스템; 미생물, 예컨대 효모 벡터를 함유하는 효모; 또는 박테리오파지, DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA로 형질전환된 박테리아를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 벡터의 발현요소는 그들의 강도 및 특이성에서 다르다. 사용된 숙주-벡터 시스템에 따라, 다수의 적절한 전사 및 번역요소 중에서 임의의 하나가 사용될 수 있다.

[0437] DNA 절편을 벡터 내로 삽입하기 위한 당업자에 알려진 임의의 방법들이 적당한 전사/번역 조절 시그널 및 단백질 코드화 서열을 함유하는 키메릭 유전자를 함유하는 발현벡터를 구축하는데 사용될 수 있다. 이러한 방법들은 시험관내 재조합 DNA와 합성기법, 및 생체내 재조합체(유전자 재조합)을 포함할 수 있다. 단백질을 코드화하는 핵산서열, 또는 도메인, 유도체, 절편, 또는 이들의 동족체(homologs)의 발현이 제2 핵산서열에 의해 조절됨으로써, 이들의 유전자 및 절편이 재조합 DNA 분자로 형질전환된 숙주에서 발현될 수 있다. 예를 들어, 단백질 발

현은 해당 기술분야에서 알려진 임의의 프로모터/인핸서에 의해 조절될 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 프로모터는 원하는 단백질에 대한 유전자에 고유한 것이 아니다. 사용될 수 있는 프로모터는 다음을 포함하나, 이에 제한되지 않는다: SV40 얼리 프로모터(early promoter)(Bernoist 및 Chambon, Nature 290:304-310(1981)), 라우스육종(Rous sarcoma) 바이러스의 3' 긴 말단반복(long terminal repeat) 내에 함유된 프로모터(Yamamoto 등 Cell 22:787-797(1980)), 헤르페스 티미딘 키나제 프로모터(Wagner 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:1441-1445(1981)), 메탈로티오네인 유전자의 조절서열(Brinster 등, Nature 296:39-42(1982)); 진핵 발현벡터, 예컨대 β-락타마제 프로모터(Jay 등,(1981) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:5543) 또는 택(tac) 프로모터(DeBoer 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:21-25(1983)); 또한 Scientific American 242:79-94(1980)내 "Useful Proteins from Recombinant Bacteria" 참조; 노팔린 합성효소(nopaline synthetase) 프로모터를 함유하는 식물 발현벡터(Herrar-Estrella 등, Nature 303:209-213(1984)) 또는 컬리플라워 모자이크(cauliflower mosaic) 바이러스 35S RNA 프로모터(Gardner 등, Nucleic Acids Res. 9:2871(1981)), 및 리불로스이인산 카르복실라제(ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase)의 프로모터(Herrera-Estrella 등, Nature 310:115-120(1984)); 효모 및 다른 진균의 프로모터 요소, 예컨대 Gal4 프로모터, 알콜탈수소효소(alcohol dehydrogenase) 프로모터, 포스포글리세롤 키나제 프로모터, 알칼라인 포스파타제 프로모터, 및 조직특이성을 보이고 트랜스제닉 동물에서 사용되어온 다음의 동물 전사조절부위: 췌장 포상세포(pancreatic acinar cells)에서 활성인 엘라스타제 I 유전자 조절부위(Swift 등, Cell 38:639-646(1984); Ornitz 등, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50:399-409(1986); MacDonald, Hepatology 7:425-515(1987)); 췌장 베타세포에서 활성인 인슐린 유전자 조절부위(Hanahan 등, Nature 315:115-122(1985)), 림프계 세포에서 활성인 면역글로불린 유전자 조절부위(Grosschedl 등, Cell 38:647-658(1984); Adams 등, Nature 318:533-538(1985); Alexander 등, Mol. Cell Biol. 7:1436-1444(1987)), 고환, 유방, 림프계 및 비만세포에서 활성인 마우스 유선암 바이러스 조절부위(Leder 등, Cell 45:485-495 (1986)), 간에서 활성인 알부민 유전자 조절부위(Pinckert 등, Genes 및 Devel. 1:268-276(1987)), 간에서 활성인 알파-태아단백질(fetoprotein) 유전자 조절부위(Krumlauf 등, Mol. Cell. Biol. 5:1639-1648(1985); Hammer 등, Science 235:53-58(1987)), 간에서 활성인 알파-1 항트립신 유전자 조절부위(Kelsey 등, Genes and Devel. 1:161-171(1987)), 골수세포에서 활성인 베타글로불린 유전자 조절부위(Magram 등, Nature 315:338-340(1985); Kollias 등, Cell 46:89-94(1986)), 뇌의 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)에서 활성인 수초염기성단백질(myelin basic protein) 유전자 조절부위(Readhead 등, Cell 48:703-712(1987)), 골격근에서 활성인 미오신 경쇄-2 유전자 조절부위(Shani, Nature 314:283-286(1985)), 및 시상하부의 성선자극세포(gonadotrophs)에서 활성인 성선자극호르몬 분비호르몬(Mason 등, Science 234:1372-1378(1986)).

[0438] 특정 구현예에서, 원하는 단백질을 코드화하는 핵산, 또는 도메인, 이들의 절편, 유도체 또는 동족체에 작동가능하게 연결된 프로모터, 하나 이상의 복제기점(origins of replication) 및 임의적으로 하나 이상의 선별마커(selectable marker)(예컨대, 항생제 내성 유전자)를 함유하는 벡터가 사용된다. *E. coli* 세포의 형질전환용 플라스미드 벡터의 예는 예를 들어, pQE 발현벡터(Qiagen, Valencia, CA에서 입수가능; 또한 상기 시스템을 설명하는 Qiagen에 의해 공개된 문헌 참조)를 포함한다. pQE 벡터는 E. coli에서 엄격하게 조절되는, 재조합 단백질의 고수준 발현을 제공하는 파지 T5 프로모터(*E. coli* RNA 폴리머라제에 의해 인식됨) 및 이중 lac 오퍼레이터 억제모듈, 효율적인 번역을 위한 합성 리보솜 결합부위(RBS II), 6XHis 태그 코드화서열, t_0 및 T1 전사 터미네이터, ColE1 복제기점, 및 암피실린 내성을 부여하는 베타-락타마제 유전자를 가진다. pQE 벡터는 재조합 단백질의 N- 또는 C-말단에 6xHis 태그의 배치를 가능하게 한다. 그러한 플라스미드는 세개의 리딩프레임 모두를 위한 다중 클로닝 부위(multiple cloning sites)를 제공하고, 6xHis-태그된 단백질의 N-말단 발현을 위해 제공하는 pQE 32, pQE 30 및 pQE 31을 포함한다. *E. coli* 세포의 형질전환용 플라스미드 벡터의 다른 예는 예를 들어, pET 발현벡터(미국특허 4,952,496 참조; Novagen, Madison, WI에서 입수가능; 또한 상기 시스템을 설명하는 Novagen에서 공개된 문헌 참조)를 포함한다. 그러한 플라스미드는 T7lac 프로모터, T7 터미네이터, 유도성 *E. coli* lac 오퍼레이터 및 lac 억제유전자를 포함하는 pET11a; T7 프로모터, T7 터미네이터 및 *E. coli* ompT 분비 시그널을 함유하는 pET 12a-c; 및 His 칼럼으로 정제에서 사용하기 위한 His-Tag™ 리더서열, 및 칼럼을 통한 정제후 절단을 가능케 하는 트롬빈 절단부위, T7-lac 프로모터 부위 및 T7 터미네이터를 함유하는 pET 15b와 pET19b(NOVAGEN, Madison, WI)를 포함한다.

[0439] 포유동물 세포 발현용 벡터의 예는 HZ24 발현벡터이다. HZ24 발현벡터는 pCI 벡터 백본(Promega)로부터 유래되었다. 이는 베타-락타마제 내성 유전자(AmpR)를 코드화하는 DNA, F1 복제기점, 사이토메갈로바이러스의 즉시-초기(immediate-early) 인핸서/프로모터 부위(CMV) 및 SV40 후기(latd) 폴리아데닐레이션 시그널(SV40)을 포함한다. 상기 발현벡터는 또한 ECMV 바이러스(Clontech)의 내부 리보솜성 부착부위(Internal Ribosome Entry Site,

IRES) 및 마우스 디하이드로폴레이트 리덕타제(DHFR) 유전자를 가진다.

[0440] **2. 발현**

[0441] 기질-분해효소는 생체내 및 시험관내 방법을 포함한 당업자에게 알려진 임의의 방법들에 의하여 제조될 수 있다. 예컨대 투여 및 치료에 필요한, 원하는 단백질은 상기 단백질의 요구되는 양 및 형태를 제조하기에 적당한 임의의 유기체에서 발현될 수 있다. 발현숙주는 진핵 및 원핵 유기체, 예컨대 *E. coli*, 효모, 식물, 곤충세포, 포유동물 세포, 사람 세포주 및 트랜스제닉 동물을 포함한다. 발현숙주는 그들의 단백질 생산 수준 뿐만 아니라 발현된 단백질에 존재하는 번역-후(post-translational) 변형의 유형에서 다르다. 발현숙주는 이러한 및 다른 요인들, 예컨대 규제 및 안전성 고려사항, 생산비용 및 정제 필요성과 방법에 기초하여 선택될 수 있다.

[0442] 많은 발현벡터들이 이용가능하고, 당업자에게 알려져 있으며, 단백질의 발현을 위해 사용될 수 있다. 발현벡터의 선택은 숙주발현시스템의 선택에 의해 영향받을 것이다. 일반적으로, 발현벡터는 전사 프로모터와 임의적으로 인핸서, 번역 시그널, 및 전사와 번역의 종결 시그널을 포함할 수 있다. 안정한 형질전환에 사용되는 발현벡터는 형질전환된 세포의 선별 및 유지를 가능케하는 선별마커를 전형적으로 가진다. 어떤 경우에, 벡터의 카피수를 증폭시키는데 복제기점이 이용될 수 있다.

[0443] 기질-분해효소 또한 단백질 융합으로서 활용되거나 발현될 수 있다. 예를 들어, 효소융합은 효소에 추가 기능성을 부가하도록 생성될 수 있다. 효소융합 단백질의 예는 시그널 서열, 예컨대 국소화용 태그, 예를 들어 his_6 태그 또는 myc 태그, 또는 정제용 태그, 예를 들어 GST 융합, 그리고 단백질 분비 및/또는 막 연합을 지시하는 서열의 융합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0444] 일반적으로, 기질-분해효소는 불활성 자이모겐 형태로 발현된다. 다른 프로테아제에 노출 또는 자가촉매작용에 의하여 자이모겐 전환이 달성됨으로써 성숙한 효소가 생성될 수 있다. 활성화제 부재시 불활성이기만 하면, 임의의 형태의 효소가 본원에서 고려된다.

[0445] **a. 원핵세포**

[0446] 원핵생물, 특히 *E. coli*는 대량의 단백질을 생산하기 위한 시스템을 제공한다. *E. coli*의 형질전환은 당업자에게 잘 알려진 간단하고 신속한 기법이다. *E. coli*용 발현벡터는 유도성 프로모터를 함유할 수 있고, 그러한 프로모터는 고수준의 단백질 발현 유도 및 숙주세포에 어떤 독성을 나타내는 단백질 발현에 유용하다. 유도성 프로모터의 예는 lac 프로모터, trp 프로모터, 하이브리드 tac 프로모터, T7과 SP6 RNA 프로모터 및 온도로 조절되는 λPL 프로모터를 포함한다.

[0447] 단백질, 예컨대 본원에서 제공되는 임의의 것은 *E. coli*의 세포질 환경에서 발현될 수 있다. 상기 세포질은 환원환경이고, 어떤 분자에 대하여, 이는 불용성 봉입체(inclusion bodies) 형성을 유발할 수 있다. 환원제, 예컨대 디티오트레이톨 및 β-머캅토에탄올 및 변성제, 예컨대 구아니딘-HCl 및 유레아는 단백질을 재용해하는데 사용될 수 있다. 대체법은 산화환경 및 샤페로닌-유사의 다이설파이드 이소머라제(disulfide isomerases)를 제공하고, 가용성 단백질의 생산을 야기할 수 있는 박테리아의 주변세포질공간(periplasmic space) 내 단백질 발현이다. 전형적으로, 주변세포질로 단백질을 지시하는 리더서열이 발현되는 단백질에 융합된다. 상기 리더는 그다음 주변세포질 내 시그널 펩티다아제에 의해 제거된다. 주변세포질-표적 리더서열의 예는 펙테이트 리아제 유전자의 pelB 리더 및 알카라인 포스파타제 유전자에서 유래된 리더를 포함한다. 어떤 경우에, 주변세포질 발현은 배양배지 내로 발현된 단백질의 유출을 허용한다. 단백질의 분비는 배양 상청액으로부터 신속하고 간단한 정제를 가능케 한다. 분비되지 않는 단백질은 삼투압성 용해에 의해 주변세포질로부터 수득될 수 있다. 세포질 발현과 유사하게, 어떤 경우에 단백질은 불용성이 되고, 변성제와 환원제가 재용해 및 리폴딩(refolding)이 용이하도록 사용될 수 있다. 유도 및 성장의 온도는 또한 발현수준 및 용해도에 영향을 줄 수 있으며, 전형적으로 25℃와 37℃ 사이의 온도가 사용된다. 전형적으로, 박테리아는 아글리코실화된(aglycosylated) 단백질을 생산한다. 따라서, 만약에 단백질이 기능하는데 글리코실화를 필요로 한다면, 숙주세포로부터 정제후 시험관내에서 글리코시화가 부가될 수 있다.

[0448] **b. 효모 세포**

[0449] 효모, 예컨대 *사카로마이세스 세레비제*(*Saccharomyces cerevisae*), *스키조사카로마이세스 폼베*(*Schizosaccharomyces pombe*), *아료위아 리포리티카*(*Yarrowia lipolytica*), *클루이베로마이세스 락티스*(*Kluyveromyces lactis*) 및 *피치아 패스토리스*(*Pichia pastoris*)가 단백질, 예컨대 본원에서 기술된 임의의 것의 생산에 사용될 수 있는 잘 알려진 효모 발현숙주이다. 효모는 에피솜 복제 벡터 또는 동종 재조합에 의한 안

정한 염색체 통합에 의해서 형질전환될 수 있다. 전형적으로, 유도성 프로모터는 유전자 발현을 조절하는데 사용된다. 그러한 프로모터의 예는 GAL1, GAL7 및 GAL5, 및 메탈로티오네인 프로모터, 예컨대 CUP1, AOX1 또는 다른 *피치아*, 또는 다른 효모 프로모터를 포함한다. 발현벡터는 형질전환된 DNA의 선별 및 유지를 위한 선별마커, 예컨대 LEU2, TRP1, HIS3 및 URA3을 종종 포함한다. 효모에서 발현된 단백질은 종종 가용성이다. 샤페로닌, 예컨대 Bip 및 단백질 다이설파이드 이소머라제와 함께-발현은 발현수준 및 용해도를 개선시킬 수 있다. 또한, 효모에서 발현된 단백질은 시그널 펩티드 융합, 예컨대 *사카로마이세스 세레비제*의 효모 교배형 알파-인자 분비 시그널, 및 효모 세포표면 단백질, 예컨대 Aga2p 교배 부착수용체(mating adhesion receptor) 또는 *아르술라 아데닌니보란스*(*Arxula adreninivorans*) 글루코아밀라제와 융합을 이용하여 분비되도록 유도될 수 있다. 프로테아제, 예컨대 Kex-2 프로테아제의 절단부위는 분비경로를 빠져나갈 때, 발현된 폴리펩티드로부터 융합된 서열을 제거되도록 조작될 수 있다. 효모는 또한 Asn-X-Ser/Thr 모티프에서 글리코실화가 가능하다.

[0450] **c. 곤충세포**

[0451] 곤충세포는, 특히 배큘로바이러스 발현을 이용하여, 폴리펩티드, 예컨대 기질-분해효소의 발현에 유용하다. 곤충세포는 고수준의 단백질을 발현하고, 고등 진핵생물에 의해 사용되는 번역-후 변형 대부분이 가능하다. 배큘로바이러스는 안전성을 개선하고 진핵발현의 조절우려(regulatory concerns)를 감소시키는 제한 숙주범위를 가진다. 전형적인 발현벡터는 고수준 발현을 위한 프로모터, 예컨대 배큘로바이러스의 다각체(polyhedrin) 프로모터를 사용한다. 일반적으로 사용되는 배큘로바이러스 시스템은 배큘로바이러스, 예컨대 *오토그라파 칼리포니카*(*Autographa californica*) 핵다각체병 바이러스(AcNPV), 및 누에나방(*Bombyx mori*) 핵다각체병 바이러스(BmNPV) 및 곤충세포주, 예컨대 도둑나방(*Spodoptera frugiperda*), 멸강나방(*Pseudaletia unipuncta*)(A7S) 및 제왕나비(*Danaus plexippus*)(DpN1)에서 유래된 Sf9를 포함한다. 고수준의 발현을 위하여, 발현되는 분자의 뉴클레오티드 서열이 바이러스의 다각체 개시코돈의 바로 아랫쪽에 융합된다. 포유동물 분비 시그널이 곤충세포에서 정확히 프로세싱되고, 배양배지 내로 발현된 단백질을 분비하는데 사용될 수 있다. 또한, 세포주 *멸강나방*(*Pseudaletia unipuncta*)(A7S) 및 *곤주나비*(*Danaus plexippus*)(DpN1)는 포유동물 세포 시스템과 유사한 글리코실화 패턴을 가진 단백질을 생산한다.

[0452] 곤충세포에서 대체 발현시스템은 안정하게 형질전환된 세포의 사용이다. 세포주, 예컨대 Schneider 2(S2) 및 Kc 세포(*Drosophila melanogaster*) 및 C7 세포(*Aedes albopictus*)가 발현에 사용될 수 있다. 초파리 메탈로티오네인 프로모터가 카드뮴 또는 구리로 중금속 유도 존재시 고수준의 발현을 유도하는데 사용될 수 있다. 발현벡터는 선별마커, 예컨대 네오마이신 및 하이그로마이신의 사용에 의해 전형적으로 유지된다.

[0453] **d. 포유동물 세포**

[0454] 포유동물 세포 시스템은 기질-분해효소를 포함한 단백질을 발현하는데 사용될 수 있다. 발현 구축물(constructs)은 바이러스 감염, 예컨대 아데노바이러스, 또는 직접적인 DNA 이동, 예컨대 리포솜, 인산칼슘, DEAE-덱스트란 및 물리적인 수단, 예컨대 전기천공과 미세주입(microinjection)에 의해 포유동물 세포로 이동할 수 있다. 포유동물 세포용 발현벡터는 전형적으로 mRNA 캡 부위, TATA 박스, 번역개시서열(Kozak 공통서열) 및 폴리아데닐레이션 요소를 포함한다. IRES 요소는 또한 또다른 유전자, 예컨대 선별마커로 바이시스트로닉(bicistronic) 발현을 가능케 하도록 부가될 수 있다. 그러한 벡터는 종종 고수준 발현을 위한 전사 프로모터-인핸서, 예를 들어 SV40 프로모터-인핸서, 인간 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터 및 라우스육종 바이러스(RSV)의 긴 말단반복(long terminal repeat)을 포함한다. 이러한 프로모터-인핸서는 많은 세포형에서 활성이다. 조직 및 세포-형 프로모터 및 인핸서 부위 또한 발현을 위해 사용될 수 있다. 프로모터/인핸서 부위의 예는 유전자로부터 것들, 예컨대 엘라스타제 I, 인슐린, 면역글로불린, 마우스 유선암 바이러스, 알부민, 알파 태아단백질(fetoprotein), 알파 1 항트립신, 베타글로빈, 수초염기성단백질, 미오신 경쇄 2, 및 성선자극호르몬 분비 호르몬 유전자 조절을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 선별마커는 발현 구축물을 가진 세포를 선별하고 유지하는데 사용될 수 있다. 선별마커 유전자의 예는 하이그로마이신 B 포스포트랜스퍼라제, 아데노신 디아미나제, 잔틴-구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라제, 아미노글리코시드 포스포트랜스퍼라제, 디하이드로폴레이트 리덕타제(DHFR) 및 티미딘 키나제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, DHFR 유전자를 발현하는 세포만을 선별하기 위하여, 메토트렉세이트 존재하에 발현이 수행될 수 있다. 세포표면 시그널링 분자, 예컨대 TCR-ζ 및 $Fc_{\varepsilon}RI$-γ와 융합은 세포표면에서 활성상태인 단백질 발현을 유도할 수 있다.

[0455] 마우스, 랫트, 인간, 원숭이, 닭 및 햄스터 세포를 포함한 많은 세포주가 포유동물 발현에 이용가능하다. 세포주의 예는 CHO, Balb/3T3, HeLa, MT2, 마우스 NSO(비분비성) 및 다른 골수종(myeloma) 세포주, 하이브리도마 및 헤테로하이브리도마 세포주, 림프구, 섬유모세포, Sp2/0, COS, NIH3T3, HEK293, 293S, 2B8, 및 HKB 세포를

포함하나, 이에 제한되지 않는다. 세포배양 배지로부터 분비된 단백질의 정제를 용이하게 하는 무혈청 배지에 적응된 세포주 또한 이용가능하다. 예는 CHO-S 세포(Invitrogen, Carlsbad, CA, cat# 11619-012) 및 무혈청 EBNA-1 세포주(Pham 등,(2003) Biotechnol. Bioeng. 84:332-42)를 포함한다. 최대발현을 위해 최적화된 특정배지에서 성장하도록 적응된 세포주 또한 이용가능하다. 예를 들어, DG44 CHO 세포는 화학적으로 규명된, 동물 산물-부재(free)인 현탁배지에서 성장하도록 적응되어 있다.

[0456] **e. 식물**

[0457] 트랜스제닉 식물세포 및 식물이 단백질, 예컨대 본원에서 기술된 임의의 것을 발현하는데 사용될 수 있다. 발현 구축물은 전형적으로, 예컨대 미세입자투사법(microprojectile bombardment) 및 원형질체 내로 PEG-매개 이동을 이용한 직접적 DNA 이동을 이용하여, 그리고 아그로박테리움-매개 형질전환으로 식물로 이동할 수 있다. 발현벡터는 프로모터 및 인핸서 서열, 전사종결요소 및 번역조절요소를 포함할 수 있다. 발현벡터 및 형질전환 기법은 보통 쌍자엽식물(dicot) 숙주, 예컨대 *아라비돕시스*(Arabidopsis)와 담배(tobacco)와 단자엽식물(monocot) 숙주, 예컨대 옥수수 및 쌀 사이에서 나뉜다. 발현에 이용되는 식물 프로모터의 예는 컬리플라워 모자이크(cauliflower mosaic) 바이러스 프로모터, 노팔린 합성효소 프로모터, 리보스이인산 카르복실라제 프로모터, 및 유비퀴틴과 UBQ3 프로모터를 포함한다. 선별마커, 예컨대 하이그로마이신, 포스포만노스 이소머라제 및 네오마이신 포스포트랜스퍼라제가 종종 형질전환된 세포의 선별 및 유지를 용이하게 하는데 사용된다. 형질전환된 식물세포는 세포, 응집체(캘러스 조직)로서 배양물 내 유지되거나 전체식물 내로 재생될 수 있다. 트랜스제닉 식물세포는 또한 기질-분해효소를 생산하도록 조작된 조류(algae)를 포함할 수 있다. 식물은 포유동물 세포와 다른 글리코실화 패턴을 가지므로, 이는 상기 숙주 내에서 생산되는 단백질 선택에 영향을 미칠 수 있다.

[0458] **3. 정제기술**

[0459] 숙주세포로부터, 기질-분해효소 또는 다른 단백질을 포함하는 폴리펩티드의 정제방법은 선택된 숙주세포 및 발현시스템에 좌우될 것이다. 분비된 분자를 위하여, 단백질은 일반적으로 세포를 제거한 후 배양배지로부터 정제된다. 세포내 발현을 위하여, 세포는 용해되고, 단백질은 추출물로부터 정제될 수 있다. 트랜스제닉 유기체, 예컨대 트랜스제닉 식물 및 동물이 발현을 위해 사용될 때, 용해된 세포추출물을 만들기 위하여 조직 또는 기관이 출발재료로써 사용될 수 있다. 또한, 트랜스제닉 동물 생산은 우유 또는 알에서 폴리펩티드 생산을 포함할 수 있으며, 이는 수집되어, 필요하다면, 상기 단백질이 추출되고, 당해 기술분야의 표준방법을 이용하여 추가 정제될 수 있다.

[0460] 일반적으로, 기질-분해효소는 본원에서 제공되는 시스템 및 방법에서 기술된 바와 같이, 차후 활성화를 위하여 불활성 형태(자이모겐 형태)로 발현되고 정제된다. 어떤 적용에서, 기질-분해효소는 본원에서 기술된 바와 같이, 활성화제 부재시 자신의 성숙한 형태로 불활성이다. 따라서, 발현후, 자가촉매작용에 의해 성숙한 형태가 생성되고, 프로세그먼트가 제거될 수 있다. 많은 효소에서, 자가촉매작용은 활성화제 존재를 필요로 한다. 필요하다면, 정제된 제제로부터 프로세그먼트를 제거하기 위하여 추가 정제단계가 수행될 수 있다. 어떤 환경에서, 예컨대 대조군으로서 사용을 위하여, 발현된 기질-분해효소는 프로세그먼트를 제거하기 위한 자가촉매작용에 의해, 또는 활성화제의 첨가에 의해, 활성형태로 정제될 수 있다. 그러한 예에서, 정제과정 동안, 또는 실온에서 24 내지 72시간 동안 배양함으로써 자가활성화가 발생할 수 있다. 활성화의 속도 및 정도는 단백질 농도 및 특정효소에 좌우되며, 따라서 예를 들어 더 희석된 시료는 실온에서 더 장기간의 시간동안 배양될 필요가 있다. 활성화는 SDS-PAGE(예컨대, 3킬로달톤 이동) 및 효소활성(형광생성 기질의 절단)에 의해 모니터링될 수 있다. 활성인 효소가 바람직한 경우, 전형적으로, 효소는 정제전 75% 초과의 활성화를 달성하도록 허용된다.

[0461] 단백질, 예컨대 기질-분해효소는 SDS-PAGE, 크기분획(size fraction) 및 크기배제(size exclusion) 크로마토그래피, 암모늄 설페이트 침전, 및 이온교환 크로마토그래피, 예컨대 음이온교환을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 당해 기술분야에 알려진 표준 단백질 정제기술을 이용하여 정제될 수 있다. 친화성 정제기술 또한 제제의 효율 및 순도를 향상시키기 위해 활용될 수 있다. 예를 들어, 항체, 수용체 및 기질-분해효소에 결합하는 다른 분자가 친화성 정제에서 이용될 수 있다. 발현 구축물은 또한 단백질, 예컨대 myc 에피토프, GST 융합 또는 His_6에 친화성 태그를 부가하도록 조작되고, myc 항체, 글루타치온 레진 및 Ni-레진으로 각각 친화성 정제될 수 있다. 겔전기영동 및 염색 및 분광광도기법을 포함한, 당해 기술분야에 알려진 임의의 방법에 의해 순도가 평가될 수 있다.

[0462] **F. 활성화가능한 기질-분해효소의 제조, 제형화 및 투여**

[0463] 본원에서 제공되는 약학적 조성물은 불활성 형태로 제공되는 활성화가능한 기질-분해효소를 함유한다. 또한 활

성화제를 함유하는 조성물이 제공된다. 화합물은 적절한 약학적 제제, 예컨대 경구, 비경구 투여를 위한 용액, 현탁액, 겔, 정제(tablets), 분산정(dispersible tablets), 알약(pills), 캡슐, 분말, 지속방출 제형 또는 엘릭시르(elixirs) 뿐만 아니라, 피부패치 제제 및 건조분말 흡입기로 제형화될 수 있다. 전형적으로, 화합물은 당해 기술분야에서 잘 알려진 기법 및 절차를 이용하여 약학적 조성물로 제형화될 수 있다(예컨대, Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Fourth Edition, 1985, 126 참조).

[0464] 선택되는 기질-분해효소는, 활성화됐을 때, 치료되는 환자에게 원치않는 부작용은 없으면서 치료적으로 유용한 효과를 나타내는 충분한 양으로 포함된다. 활성화가능한 기질-분해효소를 함유하는 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 치료적으로 유효한 농도는 알려진 시험관내 및 생체내 시스템, 예컨대 본원에서 제공되는 분석법으로 화합물을 시험함으로써 경험적으로 결정될 수 있다. 상기 조성물에서 선택되는 기질-분해효소의 농도는 복합체의 흡수, 불활성화 및 배설속도, 복합체의 물리화학적인 성질, 용량 스케줄, 및 투여되는 양뿐만 아니라 당업자에 알려진 다른 요인들에 좌우된다. 예를 들어, 정확한 용량 및 처리기간은 치료되는 조직의 함수이며, 알려진 시험프로토콜을 이용하거나 생체내 또는 시험관내 시험 데이터로부터 추정하여 경험적으로 결정될 수 있을 것으로 이해된다. 농도 및 용량 값은 또한 치료되는 개체의 연령에 따라 달라질 수 있음을 주의해야 한다. 임의의 특정 대상에 대하여, 특정 용량요법(dosage regimens)은 개인의 필요 및 투여하거나 제제의 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간이 지나면서 조정되어야 하며, 본원에 기재된 농도범위는 단지 예시일 뿐이며 이들의 범위를 제한하고자 함이 아니다. 질환 또는 상태, 예를 들어 셀룰라이트 또는 림프부종과 같은 ECM-매개 질환 또는 상태의 치료를 위해 투여되는 선택된 기질-분해효소의 양은 표준임상기법에 의해 결정될 수 있다. 또한, 시험관내 분석법 및 동물모델이 최적 용량범위의 확인을 돕는데 활용될 수 있다. 경험적으로 결정될 수 있는, 정확한 용량은 특정 효소, 투여경로, 치료되는 질환의 종류 및 질환의 위중도에 좌우될 수 있다. 용량범위의 예는 약 또는 10㎍ 내지 100mg, 특히 50㎍ 내지 75mg, 100㎍ 내지 50mg, 250㎍ 내지 25mg, 500㎍ 내지 10mg, 1mg 내지 5mg, 또는 2mg 내지 4mg 범위이다. 이들의 특정 용량 및 제형은 적응증 및 개체에 좌우된다. 필요하다면 용량은 경험적으로 결정될 수 있다. 전형적으로 상기 용량은, 예컨대 활성화제 첨가에 의한, 재구성후, 1 내지 100ml, 특히, 1 내지 50ml, 10 내지 50ml, 10 내지 30ml, 1 내지 20ml, 또는 1 내지 10ml의 부피로 본원에 기술된 적응증에 투여된다. 전형적으로, 그러한 용량은 총부피 10 내지 50ml 내에 약 또는 100㎍ 내지 50mg, 일반적으로 1mg 내지 5mg이다.

[0465] 선택된 활성화제는 전형적으로, 기질-분해효소에 노출되었을 때, 기질-분해효소를 활성화시키는 양으로 완충용액으로써 제공된다. 전형적으로, 완충액 내 활성화제의 양은 선택된 활성화가능한 기질-분해효소를 일시적으로 활성화시키기에 충분한 수준으로 간질 내 존재하는 활성화제의 생리학적인 양을 일시적으로 변화시키는 양이다. 예를 들어, 산성 pH가 활성화 조건인 경우, 산성 완충액 조성물 형태인 활성화제는 기질-분해효소와 함께 또는 별개로 ECM에 투여됐을 때, ECM의 pH를 생리학적 pH 미만, 즉 중성 미만으로 일시적으로 낮추는, 적어도 하나의 산을 함유한다. 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같이, 상기 산성 완충액은 선택된 효소의 최적 pH 내에 유효한 pH 범위를 가지는 것이다. 산성 완충액의 중화는 간질의 중성 pH 환경으로 인해 투여시 발생할 것이며, 완충용량의 함수이다. 다른 완충용액이 또한 선택된 활성화가능한 기질-분해효소 및 활성화제에 따라 본원에서 고려된다. 예를 들어, 완충액은 다양한 온도에서, 또는 다양한 양의 염, 환원제, 또는 금속이온으로 조제될 수 있다. 낮은 pH 활성화 조건을 함유하는 완충 활성화제 용액은 또한 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 함유할 수 있다.

[0466] 기질분해효소는 즉시 투여되거나, 다수의 소용량으로 분배하여 시간 간격으로 투여될 수 있다. 선택된 기질-분해효소는 처리시간 경과에 따라, 예를 들어 몇 시간, 일, 주, 또는 달에 걸쳐, 하나 이상의 용량으로 투여될 수 있다. 어떤 경우에, 연속투여가 유용하다. 투여의 정확한 용량 및 코스는 고려된 활성화 방법 및 시스템에 의존하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 기질분해효소는 활성화제와 함께 또는 별개로 투여될 수 있다. 전형적으로, 함께 투여됐을 때, 활성화제는 사용직전, 예를 들어 동결건조된 분말의 재구성에 의하여, 기질-분해효소에 노출된다. 다른 제시에서, 활성화제는 AMDE 제형의 구성요소이거나 AMDE의 액체-기반 용량 형태와 혼합될 수 있다. 또한, 상기 AMDE는 상기 활성화제와 혼합전 적당한 희석제로 희석될 수 있다. 별개로 투여된다면, 기질-분해효소 조성물은 활성화제 제제와 순차적으로, 동시에 또는 간헐적으로 투여될 수 있다.

[0467] 또한, 정확한 용량 및 처리기간은 치료되는 질환의 함수이며, 알려진 시험프로토콜을 이용하거나 생체내 또는 시험관내 시험 데이터로부터 추정하여 경험적으로 결정될 수 있는 것으로 이해된다. 농도 및 용량 값은 또한 완화될 상태의 중증도에 따라 달라질 수 있음을 주의해야 한다. 임의의 특정 대상에 대하여, 특정 용량요법이 개인의 필요 및 투여하거나 조성물의 투여를 감독하는 사람의 전문적인 판단에 따라 시간이 지나면서 조정되어야 하며, 본원에 기재된 농도범위는 단지 예시일 뿐이며 이들을 함유하는 조성물 및 조합물의 범위 또는 용도를 제

한하고자 함이 아닌 것으로 추가로 이해된다. 상기 조성물은 매시간, 매일, 매주, 매월, 매년 또는 한번 투여될 수 있다. 일반적으로, 독성을 제한하도록 용량요법이 선택된다. 주치의는 독성, 또는 골수, 간 또는 신장 또는 다른 조직의 기능이상 때문에 용량을 낮추도록 치료법을 종결, 중단 또는 조정하는 방법 및 때를 알 것임을 주의해야 한다. 역으로, 임상반응이 적절하지 않다면(독성 부작용을 막고), 주치의는 또한 처리를 더 고수준으로 조정하는 방법 및 때를 알 것이다.

[0468] 약학적으로 허용가능한 조성물은 규제기관 또는 다른 기관에 대한 승인을 고려하여 제조되고, 동물 및 인간에서 사용을 위한 일반적으로 인정되는 약전에 준하여 제조된다. 조성물은 용액, 현탁액, 에멀젼, 겔, 정제, 알약, 캡슐, 분말 및 지속방출제형의 형태를 취할 수 있다. 조성물은 전통적인 결합제 및 담체, 예컨대 트리글리세리드를 가지는 좌약으로서 제형화될 수 있다. 경구제형은 표준담체, 예컨대 약학적 등급의 만니톨, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 소디움 사카린, 셀룰로오스, 마그네슘 카보네이트 및 다른 그러한 제제를 포함할 수 있다. 상기 제형은 투여방식에 적절해야만 한다.

[0469] 약학적 조성물은 효소 또는 활성화제와 같이 투여되는 담체, 예컨대 희석제, 아쥬반트, 부형제 또는 비히클을 포함할 수 있다. 적절한 약학적 담체의 예는 E. W. Martin에 의한 "Remington's Pharmaceutical Sciences"에 기술되어 있다. 그러한 조성물은 환자에게 적절하게 투여하기 위한 형태를 제공하기 위하여 치료적 유효량의 화합물을, 일반적으로 정제된 형태로, 적절한 양의 담체와 함께 포함할 것이다. 그러한 약학적 담체는 석유, 동물, 채소 또는 합성 기원, 예컨대 낙화생유, 대두유, 광유 및 참기름을 포함한, 물 및 오일과 같은 무균액체일 수 있다. 물은 상기 약학적 조성물이 정맥내로 투여될 때 전형적인 담체이다. 식염수 용액 및 수성 덱스트로즈 및 글리세롤 용액이 또한 특히 주사용액을 위한 액체담체로써 활용될 수 있다. 조성물은 활성성분과 같이 함유될 수 있다: 희석제, 예컨대 식염수, 락토오스, 수크로스, 덱스트로스, 링거 락테이트, 디칼슘 포르페이트 또는 카르복시메틸셀룰로오스; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 및 탈크; 및 결합제, 예컨대 전분, 천연 검(gums), 예컨대 검 아카시아 젤라틴, 글루코스, 당밀, 폴리비닐피롤리딘, 셀룰로오스 및 이들의 유도체, 포비돈, 크로스포비돈 및 당업자에게 알려진 다른 그러한 결합제. 적절한 약학적 부형제는 전분, 글루코스, 락토오스, 수크로스, 말토스, 만노스, 트레할로스, 만니톨, 소르비톨, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 쵸크(chalk), 실리카겔, 소디움 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 물 및 에탄올을 포함한다. 조성물은, 원한다면, 또한 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제, 예를 들어, 아세테이트, 소디움 시트레이트, 말레에이트, 글리시네이트, 히스티딘, 석시네이트, 락테이트, 사이클로덱스트린 유도체, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 소디움 아세테이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 폴리에틸렌 글리콜 및 다른 그러한 제제를 포함할 수 있다. 상기 제형내 다른 부형제는 산화제 또는 환원제, 예컨대 시스테인, 산화된 글루타티온 또는 시스테인, 환원된 글루타티온; 계면활성제, 예컨대 폴리솔베이트 80, 폴리솔베이트 20, 플루로닉(F68), 또는 보존제를 포함할 수 있다. 언급된 바와 같이, 본원의 목적을 위하여, 산성 완충액 제제는 사용할 때까지 일반적으로 상기 기질-분해효소와 분리된 조합물로 제공되는 활성화제로써 제공될 수 있다.

[0470] 환원제는 기질-분해효소의 활성을 증가시킬 수 있으며, 따라서 투여를 위한 제형으로 제공될 수 있다. 예를 들어, 형광생성 펩티드 기질(예컨대, 실시예 25 참조)을 이용하여 효소활성을 분석하는데 환원제가 요구된다. 또한, 환원제는 기질, 예컨대 콜라겐, HSA 및 rHuPH20로 명명되는 PH20 조성물(예컨대, 실시예 26 참조)에 대한 카텝신 L의 활성을 증가시킨다. 환원제의 예는 시스테인 또는 TCEP(트리스(2-카르복시에틸)포스핀)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일반적으로, 환원제는 장기보관을 위하여 액체제형으로 포함되지 않는데, 이는 자가분해를 증진시키고 상기 제형을 덜 안정하게 만들 수 있기 때문이다. 환원제는 액체제형(dosage form)으로 첨가되거나, 사용전, 일반적으로 사용직전 동결건조 형태의 효소를 재구성하도록 첨가되는 것이 본원에서 고려된다. 예를 들어, 동결건조된 효소, 예컨대 카텝신 L은 환원제를 함유하는 희석제와 재구성될 수 있다. 대안적으로, 생성된 단백질이 일 내지 이년의 안정성을 보유하는 한, 효소는 상기 제형 내 존재하는 환원제를 함유하는 동결건조된 효소로써 제형화될 수 있다. 그러한 제형에서, 상기 동결건조된 효소는 환원제 없이 적절한 희석제 내에 재구성될 수 있다. 환원제의 양은 경험적으로 결정될 수 있으며, 특정 환원제의 함수이다. 단일용량 투여를 위한 양의 예는 약 1mM 내지 30mM, 예를 들어, 1mM, 2mM, 5mM, 6mM, 7mM, 8mM, 9mM, 10mM, 15mM, 20mM, 25 mM 또는 30 mM이다.

[0471] 제형은 적절한 양의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체를 함유하는 단위제형, 예컨대 정제, 캡슐, 알약, 분말, 과립제, 무균 비경구 용액 또는 현탁액, 및 경구 용액 또는 현탁액, 및 오일수 에멀젼으로 인간 및 동물에게 투여하기 위하여 제공된다. 약학적으로 치료적으로 활성인 화합물 및 이들의 유도체는 전형적으로 단위제형 또는 복수제형으로 제형화되고 투여된다. 각각의 단위용량은 필요한 약학적 담체, 비히클 또는 희석제와

연합하여, 원하는 치료효과를 내는데 충분한 미리결정된 양의 치료적으로 활성인 화합물을 함유한다. 단위용량 형태의 예는 앰플, 바이알 및 주사기 및 개별적으로 포장된 정제 또는 캡슐을 포함한다. 단위용량 형태는 분획 또는 이들의 복수로 투여될 수 있다. 복수용량 형태는 분리된 단위용량 형태로 투여되도록 단일용기에 포장된 복수의 동일한 단위용량 형태이다. 복수용량 형태의 예는 정제 또는 캡슐의 바이알, 병, 또는 파인트 또는 갤런의 병을 포함한다. 따라서, 복수용량 형태는 포장에 있어 분리되지 않는 다수의 단위용량이다. 일반적으로, 비독성 담체로부터 이루어진 균형을 가지는 0.005% 내지 100%의 범위로 활성성분을 함유하는 제형 또는 조성물이 제조될 수 있다.

[0472] 조성물은 근육내, 정맥내, 진피내, 병변내, 복강내 주사, 피하, 표피하, 경막외(epidural), 비강, 경구, 질, 직장, 국소(topical), 국부(local), 귀, 흡입, 구강(예컨대, 설하), 및 경피 투여 또는 임의의 경로를 포함한 당업자에게 알려진 임의의 경로로 투여하기 위하여 제형화될 수 있다. 투여는 투여장소에 따라 국부, 국소 또는 전신일 수 있다. 치료가 필요한 지역에 국부투여는 예컨대, 수술중 국부주입, 국소적용, 예를 들어, 수술후 상처드레싱과 함께, 주사에 의해, 카테터에 의해, 좌약에 의해, 또는 이식물에 의해 달성될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 조성물은 또한 다른 생물학적으로 활성인 제제와 순차적으로, 간헐적으로 또는 동일한 조성물로 투여될 수 있다. 투여는 또한 제어방출제형 및 방출조절장치를 포함한, 예컨대 펌프에 의한, 제어방출시스템을 포함할 수 있다.

[0473] 임의의 주어진 경우 가장 적절한 경로는 다양한 요인, 예컨대 질환의 성질, 질환의 진행, 질환의 중증도, 사용되는 특정 조성물에 좌우된다. 본원의 목적을 위하여, 기질-분해효소 및 활성화제가 투여되어 피부 또는 조직의 간질에 도달하는 것이 바람직하다. 따라서, 표피하 방법과 같은 피부아래 직접투여가 고려된다. 이들은 예를 들어, 피하, 진피내 및 근육내 투여경로를 포함한다. 따라서, 하나의 예에서, 국부투여는 주사에 의해, 예컨대 주사기 또는 니들과 같은 주사장치를 함유하는 다른 제조품으로부터 달성될 수 있다. 다른 투여방식이 또한 고려된다. 약학적 조성물은 각각의 투여경로에 적당한 제형으로 제형화될 수 있다.

[0474] 하나의 예에서, 약학적 제제는 액체형태, 예를 들어, 용액, 시럽 또는 현탁액일 수 있다. 액체형태로 제공된다면, 활성화가능한 기질-분해효소의 약학적 제제는 농축된 제제로서 제공되어 활성화제 첨가시 치료적으로 유효한 농도로 희석될 수 있다. 상기 활성화제는 투여전 제제에 첨가되거나, 상기 활성화제는 상기 기질-분해효소 제제와 동시에, 간헐적으로 또는 순차적으로 첨가될 수 있다. 그러한 액체 제제는 약학적으로 허용가능한 첨가제, 예컨대 현탁화제(예컨대, 소르비톨 시럽, 셀룰로오스 유도체 또는 수소첨가 식용지방); 유화제(예컨대, 레시틴 또는 아카시아); 비수용성 비히클(예컨대, 아몬드유, 유성 에스테르 또는 분별(fractionated) 식물성 기름); 및 보존제(예컨대, 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조에이트 또는 소르빈산)와 함께 통상적인 수단에 의해 조제될 수 있다.

[0475] 또다른 예에서, 약학적 제제는 사용전 물 또는 다른 적절한 비히클과 재구성하기 위한 동결건조된 형태로 제공될 수 있다. 예를 들어, 기질-분해효소의 약학적 제제는 적당한 활성화제를 함유한 용액과 재구성될 수 있다. 상기 제제의 재구성은 적절한 활성화제내에 치료적 유효량의 기질-분해효소를 함유한 혼합물을 생성하고, 임의의 원하는 투여경로를 이용하여 함께 투여될 수 있다.

[0476] 분해과정, 예컨대 단백질 가수분해, 및 항원 및 면역원성 반응을 통한 면역학적 조정(immunological intervention)에 대한 선택된 기질-분해효소의 노출을 감소시키기 위한 투여방법이 채택될 수 있다. 그러한 방법의 예는 투여부위에서 국부투여를 포함한다. 치료제의 페길화는 단백질 가수분해에 대한 저항성을 증가시키고, 혈장 반감기를 증가시키며, 항원성 및 면역원성을 감소시키는 것으로 보고되어 있다. 페길화 방법론의 예는 당해 기술분야에 알려져 있다(예컨대, Lu 및 Felix, Int. J. Peptide Protein Res., 43:127-138,1994; Lu 및 Felix, Peptide Res., 6:142-6,1993; Felix 등, Int. J. Peptide Res., 46:253-64,1995; Benhar 등, J. Biol. Chem., 269:13398-404,1994; Brumeanu 등, J Immunol., 154:3088-95,1995 참조; 또한, Caliceti 등(2003) Adv. Drug Deliv. Rev. 55(10):1261-77 및 Molineux(2003) Pharmacotherapy 23(8 Pt 2):3S-8S 참조). 페길화는 또한 핵산분자의 생체내 전달에 사용될 수 있다. 예를 들어, 아데노바이러스의 페길화는 안정성 및 유전자 전달을 증가시킬 수 있다(예컨대, Cheng 등(2003) Pharm. Res. 20(9):1444-51 참조).

[0477] **1. 주사가능물질, 용액 및 에멀젼**

[0478] 일반적으로 주사를 특징으로 하는, 피하, 근육내 또는 진피내(intradermally) 중 어느 하나의 비경구 투여가 본원에서 고려된다. 주사가능물질(injectables)은 통상적인 형태, 액체 용액 또는 현탁액, 주사전에 액체내 용해 또는 현탁하기 적합한 고체 형태로서, 또는 에멀젼으로서 제조될 수 있다. 적절한 부형제는, 예를 들어, 물, 식염수, 덱스트로즈, 글리세롤 또는 에탄올이다. 추가로, 원한다면, 투여되는 약학적 조성물은 또한 용매, 예컨대

pH 완충제, 환원제 또는 산화제, 금속이온염 또는 다른 그러한 완충액의 형태로 활성화제를 함유할 수 있다. 약학적 조성물은 또한 다른 소량의 비-독성 보조물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, pH 완충제, 안정화제, 용해증진제, 및 다른 그러한 제제, 예컨대 소디움 아세테이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트 및 시클로 덱스트린을 함유할 수 있다. 일정수준의 복용량이 유지되는, 서방(slow-release) 또는 지속-방출(sustained-release) 시스템(예컨대, 미국특허번호 3,710,795 참조)의 이식이 또한 본원에서 고려된다. 상기 비경구 조성물에 함유된 활성 화합물의 백분률은 이들의 특정 성질뿐만 아니라 화합물의 활성 및 대상의 요구에 크게 좌우된다.

[0479] 조성물의 비경구 투여는 일반적으로 진피내, 피하 및 근육내 투여와 같은 표피하 투여경로를 포함한다. 원한다면, 정맥내 투여가 또한 고려된다. 주사가능물질은 국소 및 전신투여를 위하여 설계된다. 본원의 목적을 위해, 국소투여는 영향받는(affected) 간질의 직접 투여가 바람직하다. 비경구 투여를 위한 제제는 주사용으로 준비된 멸균 용액; 주사정(hypodermic tablets)을 포함한, 사용직전 용매와 결합되도록 준비된 멸균 건조 가용성 제품, 예컨대 동결건조 분말; 주사용으로 준비된 멸균 현탁액; 사용직전에 비히클과 결합되도록 준비된 멸균 건조 불용성 제품; 및 멸균 에멀젼을 포함한다. 용액은 수성 또는 비수성일 수 있다. 정맥내로 투여된다면, 적절한 담체는 생리식염수 또는 인산완충식염수(PBS), 및 가용화제와 증점제(thickening agents), 예컨대 글루코스, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜, 및 이들의 혼합물을 포함한 용액을 포함한다.

[0480] 비경구 제제에서 사용된 약학적으로 허용가능한 담체는 수성 비히클, 비수성 비히클, 항미생물제, 등장화제, 완충액, 항산화제, 국소마취제, 현탁화제 및 분산제, 유화제, 봉쇄제(sequestering agents) 또는 킬레이트제, 아미노산, 펩티드 및 다른 약학적으로 허용가능한 물질을 포함한다. 수성 비히클의 예는 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 등장 덱스트로즈 주사액, 멸균수 주사액, 덱스트로스 및 락테이티드(Lactated) 링거 주사액을 포함한다. 비수성 비경구 비히클은 채소 기원의 불휘발성유(fixed oils), 면실유(cottonseed oil), 옥수수기름, 참기름 및 낙화생유를 포함한다. 항미생물제는 정균(bacteriostatic) 또는 정진균(fungistatic) 농도로 반복-용량 용기로 포장된 비경구 제제에 첨가될 수 있고, 페놀 또는 크레솔, 수은제(mercurials), 벤질알콜, 클로로부탄올, 파라벤, 예컨대 메틸- 및 프로필-p-히드록시벤조산 에스테르, 티메로살, 염화벤잘코늄 및 염화벤제토늄을 포함한다. 등장화제는 염화나트륨 및 덱스트로즈를 포함한다. 완충액은 포스페이트 및 시트레이트를 포함한다. 항산화제는 중황산나트륨(sodium bisulfate)을 포함한다. 국소마취제는 염산프로카인을 포함한다. 현탁화제 및 분산제는 소디움 카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 유화제는 폴리솔베이트 80(TWEEN 80), 폴리솔베이트 20(TWEEN 20), 플루로닉(F68)을 포함한다. 금속이온의 봉쇄제 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함한다. 약학적 담체는 또한 수-혼화성(water miscible) 비히클로 에틸알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜과, pH 조정을 위한 수산화나트륨, 염산, 시트르산 또는 젖산을 포함한다.

[0481] 주사가 원하는 약리학적인 효과를 나타내는 유효량을 제공하도록 약학적으로 활성인 화합물의 농도가 조정된다. 정확한 용량은 당업자에게 알려진 바와 같이 환자 또는 동물의 나이, 체중 및 상태에 좌우된다. 단위-용량 비경구 제제는 앰플, 바이알 또는 니들이 있는 주사기 내에 포장된다. 약리학적으로 활성인 화합물을 함유하는, 액체 용액 또는 재구성된 분말 제제의 부피는 치료할 질환과 포장을 위해 선택된 특정 제조품의 함수이다. 예를 들어, 셀룰라이트 치료를 위하여, 비경구 주사를 위한 주사부피는 약 또는 10 내지 50밀리리터임을 고려한다. 일반적으로, 상기 부피는 2개가 함께 투여되는 경우 활성화제 및 기질-분해효소의 부피를 나타낸다. 따라서, 하나의 예에서, 활성화제 10 내지 50밀리리터를 함유하는 제2구획과 분리된 동결건조된 효소제제를 함유하는 이중용기 또는 이중-챔버 주사기가 제공된다. 활성화제와 효소의 재구성후, 혼합물이 투여될 수 있다. 당업자에 알려지고 실행되는 바와 같이, 비경구 투여를 위한 모든 제제는 멸균되어야 한다. 주사제형은 약 또는 -80℃, -40℃, -20℃, 2 내지 8℃, 15℃, 실온 또는 제어된 실온과 같은 적당한 조건하에서 보관될 수 있다.

[0482] **동결건조된 분말**

[0483] 용액, 에멀젼 및 다른 혼합물로써 투여를 위해 재구성될 수 있는 동결건조 분말이 본원의 관심이 된다. 이들은 또한 고체 또는 겔로서 재구성되고 제형화될 수 있다.

[0484] 멸균되고 동결건조된 분말은 완충용액 내에 불활성 효소의 화합물을 용해시킴으로써 조제될 수 있다. 완충용액은 안정성을 개선하는 부형제 또는 분말로부터 조제된, 분말 또는 재구성된 용액의 다른 약리학적 성분을 함유할 수 있다. 그다음 용액의 멸균여과후, 당업자에게 알려진 표준 조건하에 동결건조하여 원하는 제형을 제공한다. 요약하면, 동결건조된 분말은 적절한 완충액, 예컨대 시트레이트, 인산나트륨 또는 인산칼륨, 또는 당업자에게 알려진 기타 상기 완충액에 부형제, 예컨대 덱스트로스, 소르비탈, 과당, 옥수수 시럽, 자일리톨, 글리세린, 글루코스, 수크로스, 만노오스, 소르비톨, 트레할로스, 만니톨, 소르비톨, 히드록시에틸 전분 또는 기타 적

절한 제제를 용해시킴으로써 조제된다. 첨가될 수 있는 다른 부형제는 글리신, 알라닌, 프롤린과 같은 아미노산, 베타인과 같은 아민, 트리메틸아민 N-옥사이드, 그리고 암모늄, 소디움 또는 마그네슘의 염을 포함한다. 그다음, 선택된 효소가 생성된 혼합물에 첨가되고, 용해될까지 교반된다. 생성된 혼합물을 멸균여과하거나, 미립자를 제거하고 무균성을 보장하기 위해 처리하여, 동결건조를 위한 바이알 내로 배분한다. 각각의 바이알은 화합물의 단일용량(1mg 내지 1g, 일반적으로 1 내지 100mg, 예를 들어 1 내지 5mg) 또는 복수용량을 함유할 것이다. 동결건조된 분말은 적절한 조건, 예컨대 약 4℃ 내지 실온하에서 보관될 수 있다.

[0485] 완충용액과 상기 동결건조된 분말의 재구성은 비경구 투여로 사용하기 위한 제형을 제공한다. 재구성을 위해 선택된 용액은 어떤 완충액이라도 가능하나, 일반적으로 활성화제를 함유한 완충액이다. 활성화제는 재구성되는 효소의 기능으로서 선택된다. 예를 들어, 카텝신 L의 동결건조된 제제는 약 pH 5.5에서 산성 완충액으로 재구성된다. 재구성을 위해 약 1㎍ 내지 20 ㎎, 바람직하게는 10㎍ 내지 1㎎, 더욱 바람직하게는 약 100㎍이 완충액 또는 다른 적절한 담체의 mL당 첨가된다. 정확한 양은 치료되는 적응증 및 선택된 화합물에 좌우된다. 상기 양은 실험적으로 결정될 수 있다.

[0486] **2. 국소투여**

[0487] 국소 혼합물은 상기 국소 및 전신투여를 위해 기술된 바와 같이 조제된다. 생성된 혼합물은 용액, 현탁액, 에멀젼 등일 수 있고, 크림, 겔, 연고, 에멀젼, 용액, 엘릭시르(elixirs), 로션, 현탁액, 틴크제, 페이스트, 폼(foams), 에어로졸, 관주액(irrigations), 스프레이, 좌약, 붕대, 피부패치 또는 국소투여에 적절한 다른 제형으로서 제형화된다.

[0488] 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 유도체는 흡입과 같은, 국소적용을 위한 에어로졸로써 제형화될 수 있다(예를 들어, 미국특허번호 4,044,126; 4,414,209; 및 4,364,923는 염증성 질환, 특히 천식 치료에 유용한 스테로이드 전달을 위한 에어로졸을 기술하고 있음). 기도(respiratory tract)로 투여를 위한 제형은 분무기용 에어로졸 또는 용액의 형태로, 또는 흡입(insufflation)을 위한 초미립자(microfine) 분말로서, 단독 또는 락토오스와 같은 불활성 담체와 병용일 수 있다. 그러한 경우에, 제형의 입자는 전형적으로 50마이크론 미만, 바람직하게는 10마이크론 미만의 직경일 것이다.

[0489] 화합물은 국부(local) 또는 국소(topical) 적용을 위하여, 예컨대 피부 및 안내와 같은 점막으로의 국소적용을 위하여, 겔, 크림 및 로션의 형태로, 그리고 눈으로의 적용을 위하여, 또는 수조내(intracisternal) 또는 척수내 적용을 위하여 제형화될 수 있다. 경피전달용, 및 또한 눈 또는 점막 투여용, 또는 흡입요법용 국소투여가 고려된다. 활성 화합물 단독 또는 다른 약학적으로 허용가능한 부형제와 병용한 비강용액이 또한 투여될 수 있다.

[0490] 경피투여에 적절한 제형이 제공된다. 이들은 임의의 적절한 포맷, 예컨대 장기간의 시간 동안 수용자의 표피와 긴밀한 접촉을 유지하도록 적응된 별개의 패치로써 제공될 수 있다. 상기 패치는 활성 화합물과 관련하여, 예를 들어 0.1 내지 0.2M 농도의 임의적 완충수성용액 내에 활성 화합물을 함유한다. 경피투여에 적절한 제형은 또한 이온영동법(iontophoresis)에 의해 전달될 수 있고(예를 들어, Pharmaceutical Research 3(6),318(1986) 참조), 일반적으로 활성 화합물의 임의적 완충수성용액의 형태를 취한다.

[0491] **3. 다른 투여경로를 위한 조성물**

[0492] 치료되는 상태에 따라, 다른 투여경로, 예컨대 국소적용, 경피패치, 경구 및 직장투여가 또한 본원에서 고려된다. 예를 들어 직장투여를 위한 약학적 제형(dosage forms)은 전신작용을 위한 직장좌제, 캡슐 및 정제이다. 직장좌제는 체온에서 녹거나 부드러워지면서 하나 이상의 약리학적 또는 치료적 활성성분을 방출하는, 직장내로 삽입을 위한 고체 바디(body)를 포함한다. 직장좌제에 활용된 약학적으로 허용가능한 물질은 기제(bases) 또는 비히클 및 녹는점을 높이는 제제이다. 기제의 예는 코코아 버터(테오브로마 오일), 글리세린-젤라틴, 카르보왁스(폴리옥시에틸렌 글리콜) 그리고 지방산의 모노-, 다이- 및 트리글리세리드의 적당한 혼합물을 포함한다. 다양한 기제의 조합물이 사용될 수 있다. 좌제의 녹는점을 높이는 제제는 경랍(spermaceti) 및 왁스를 포함한다. 직장좌제는 압축방법 또는 몰딩 중 하나에 의해 조제될 수 있다. 직장좌제의 일반적인 중량은 약 2 내지 3mg이다. 직장투여를 위한 정제 및 캡슐은 동일한 약학적으로 허용가능한 물질을 이용하여, 경구투여를 위한 제형에서와 동일한 방법에 의해 제조된다.

[0493] 직장투여에 적절한 제형은 단위용량 좌제로써 제공될 수 있다. 이들 제형은 활성 화합물을 하나 이상의 통상적인 고체 담체, 예를 들어 코코아 버터와 혼합한 다음, 생성된 혼합물을 성형함으로써 조제될 수 있다.

[0494] 경구투여를 위하여, 약학적 조성물은 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 부형제, 예를 들어, 결합제(예를 들어,

전젤라틴화된 옥수수 전분(pregelatinized maize starch), 폴리비닐 피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스); 필러(예를 들어, 락토오스, 미세결정성 셀룰로오스 또는 인산수소칼슘); 윤활제(lubricants)(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 또는 실리카); 붕해제(예를 들어, 감자전분 또는 전분글리콘산나트륨); 또는 습윤제(예를 들어, 소디움 라우릴 설페이트)를 가지는 통상적인 수단으로 조제된 정제 또는 캡슐의 형태를 취할 수 있다. 정제는 당업자에 잘 알려진 방법으로 코팅될 수 있다.

[0495] 구강(설하)투여에 적절한 제형은, 예를 들어 맛이 나는 기제, 보통 수크로스와 아카시아 또는 트래거캔스(tragacanth)내에 활성 화합물을 함유한 로젠지(lozenges); 및 불활성 기제, 예컨대 젤라틴과 글리세린 또는 수크로스와 아카시아 내에 화합물을 함유하는 캔디(pastilles)를 포함한다.

[0496] 약학적 조성물은 또한 제어방출제형 및/또는 전달장치에 의해 투여될 수 있다(예를 들어 미국특허번호 3,536,809; 3,598,123; 3,630,200; 3,845,770; 3,847,770; 3,916,899; 4,008,719; 4,687,610; 4,769,027; 5,059,595; 5,073,543; 5,120,548; 5,354,566; 5,591,767; 5,639,476; 5,674,533 및 5,733,566).

[0497] 리포솜 내 캡슐화(encapsulation), 미립자, 미소캡슐, 화합물을 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개 엔도시토시스, 및 레트로바이러스 전달시스템과 같은 선택된 기질-분해효소를 코드화하는 핵산분자의 전달과 같은, 그러나 여기에 제한되지 않는, 다양한 전달시스템이 알려져 있으며, 선택된 기질-분해효소를 투여하는데 이용될 수 있다.

[0498] 따라서, 어떤 구현예에서, 리포솜 및/또는 나노입자가 또한 기질-분해 효소의 투여와 함께 이용될 수 있다. 리포솜은 수성 배지 내 분산된 인지질로부터 형성되고, 자발적으로 다층 동심 이중층 소포(multilamellar concentric bilayer vesicles)(다층소포(MLVs)로도 불림)를 형성한다. MLVs는 일반적으로 25nm 내지 4㎛의 직경을 가진다. 전형적으로, 리포솜은 또한 나노입자를 안정화시키기 위하여 콜레스테롤을 함유하여 조제된다. MLVs의 초음파처리는 중심부(core)에 수성용액을 함유하는 200 내지 500옹스트롬 범위 직경의 작은 단층소포(SUVs) 형성을 유발한다.

[0499] 인지질은, 물에 분산됐을 때, 물에 대한 지질의 몰비에 따라 리포솜 외에 다양한 구조를 형성할 수 있다. 낮은 비율에서, 리포솜이 형성된다. 리포솜의 물리적 특성은 pH, 이온강도 및 이가(divalent) 양이온의 존재에 좌우된다. 리포솜은 이온 및 극성 물질에 낮은 투과성을 보일 수 있으나, 상승된 온도에서 이들의 투과성을 현저하게 변화시키는 상전이를 겪는다. 상전이는 겔 상태로 알려진 가깝게 뭉쳐진 정돈된(ordered) 구조로부터 유체(fluid) 상태로 알려진 느슨하게 뭉쳐진 덜 정돈된 구조로의 변화를 포함한다. 이는 특유의 상-전이 온도에서 일어나고, 이온, 당 및 약물에 대한 투과성 증가를 유발한다.

[0500] 리포솜은 상이한 기전들: 세망내피계(reticuloendothelial system)의 포식세포(phagocytic cells), 예를 들어 대식세포 및 호중구에 의한 엔도시토시스; 비특이적이고 약한 소수성 또는 정전기적 힘, 또는 세포-표면 성분과의 특이적인 상호작용 중 어느 하나에 의한 세포표면에 흡착; 세포질 내 리포솜 내용물의 동시 방출을 수반하는, 원형질막 내로 리포솜의 지질이중층 삽입에 의한 원형질막과의 융합; 및 리포솜 내용물의 연계없이, 리포솜 지질의 세포 또는 세포하(subcellular) 막으로 이동, 또는 그 반대에 의하여 세포와 상호작용한다. 리포솜 제형을 달리함으로써 작동하는 기전을 바꿀 수 있으나, 하나 초과가 동시에 작동할 수 있다. 나노캡슐은 일반적으로 안정하고 재현가능한 방법으로 화합물을 포집할 수 있다. 세포내 중합체의 과부하(overloading)로 인한 부작용을 피하기 위하여, 상기 초미립자(약 0.1㎛ 크기)는 생체내에서 분해될 수 있는 중합체를 사용하여 설계되어야 한다. 본원의 용도로 상기 요건을 충족시키는 생분해성 폴리알킬-시아노아크릴레이트 나노입자가 고려되며, 상기 입자는 쉽게 제조될 수 있다.

[0501] **4. 병용요법**

[0502] 본원에 기술된 임의의 활성화가능한 기질-분해효소 및 활성화제 조합물은 다른 치료적 또는 약리학적 제제 또는 절차와 동시에, 이전에, 간헐적으로, 또는 이후에, 추가로 공동-제형화되거나(co-formulated) 또는 공동-투여될(co-administered) 수 있다. 상기 제제는 다른 생물제제, 저분자 화합물, 분산제, 마취제, 혈관수축제 및 수술, 그리고 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 다른 제제 및 치료가 이용될 수 있고, 상기 예시된 모든 것들을 포함하는, 임의의 질환 또는 상태를 위하여, 상기 질환 및 상태를 위해 선택된 활성화가능한 기질-분해효소 및 활성화제 조합물이 이들과의 조합으로 사용될 수 있다. 또 다른 예에서, 국소마취제, 예를 들어 리도카인이 통증경감을 제공하기 위해 투여될 수 있다. 어떤 예에서, 마취제는 혈관수축제와 병용으로 제공되어 마취효과의 지속시간을 늘릴 수 있다. 본원에서 제공되는 약리학적 제제 중 어느 것은 예를 들어 피하투여 후, 약리학적 제제의 조직내 접근을 용이하게 하는 분산제와 병용될 수 있다. 상기 물질은 당업자에 알려져

있으며, 예를 들어 히알루로난 분해효소, 예를 들어 히알루로니다아제 당단백질 패밀리의 멤버와 같은 가용성 글리코사미노글리카나아제 효소를 포함한다(예를 들어, 미국공개번호 20050260186 및 20060104968 참조).

[0503] 본원에서 제공되는 활성화가능한 기질-분해효소의 조성물은 국소마취제와 공동-제형화되거나 공동-투여될 수 있다. 예를 들어, pH가 활성화 조건으로써 제공되는 경우, 국소마취제 투여가 산성 pH에 노출과 관련된 통증을 최소화하기 위해 바람직하다. 마취제는 속효성 및 지속성 국소마취 약물제형을 포함한다. 속효성 국소마취제 약물제형은 식염수 또는 기타 적절한 주사 비히클에 용해된 리도카인 또는 관련된 국소마취제 약물을 포함한다. 일반적으로, 속효성 국소마취제를 가진 국소마취제는 약 20-30분 지속된다. 마취제의 예로는, 암부카인; 아목세카인; 아밀로카인; 아프토카인; 알티카인; 베녹시네이트; 벤질알콜; 벤조카인; 베톡시카인; 비페나민; 부크리카인; 부메카인; 부피바카인; 부타카인; 부탐벤; 부타닐리카인; 카르비조카인; 클로로프로카인; 클리부카인; 클로다카인; 코카인; 덱시바카인; 디아모카인; 디부카인; 디클로닌; 엘루카인; 에티도카인; 유프로신; 펙시카인; 포모카인; 헵타카인; 헥실카인; 히드록시프로카인; 히드록시테트라카인; 이소부탐벤; 케토카인; 루시노카인; 리도카인; 메피바카인; 메프릴카인; 옥토카인; 오르토카인; 옥세타카인; 옥시부프로카인; 페나카인; 피놀카인; 피페로카인; 피리도카인; 폴리도카인; 프라모카인; 프릴로카인; 프로카인; 프로파노카인; 프로피노카인; 프로폭시카인; 프록시메타카인; 피로카인; 쿼터카인; 퀴니소카인; 리소카인; 로도카인; 로피바키인; 살리실 알콜; 수이카인; 테트라카인; 트라펜카인; 및 트리메카인과 같은 비-흡입 국소마취제 뿐만 아니라 알팍살론; 아몰라논; 에톡사드롤; 펜타닐; 케타민; 레복사드롤; 메티투랄; 메토헥시탈; 미다졸람; 미나솔론; 프로파니디드; 프로폭사트; 프라목신; 프로포폴; 레미펜타닐; 수페타닐; 틸레타민; 및 졸라민과 같은 다양한 다른 비-흡입 마취제를 포함한다. 상기 제형에서 유효량은 특정 환자, 치료되는 질환, 투여경로 및 기타 고려사항에 따라 달라질 것이다. 상기 용량은 경험적으로 결정될 수 있다.

[0504] *국소마취제의 짧은 반감기 때문에, 상기 마취제를 혈관수축제와 공동-투여하거나 공동-제형화하는 것이 종종 바람직하다. 혈관수축제의 예는 카테콜아민 및 카테콜아민 유도체를 포함한 알파 아드레날린성 수용체 작용제를 포함한다. 특정 예는 레보노르데프린, 에피네프린 및 노르에피네프린을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 국소마취제 제형, 예컨대 리도카인은 저농도의 에피네프린 또는 또다른 아드레날린성 수용체 작용제, 예컨대 레보노르데프린을 함유하도록 제형화될 수 있다. 국소마취제를 아드레날린성 수용체 작용제와 병용하는 것은 약학적 제제에서 일반적이다(미국특허번호 7,261,889 및 5,976,556). 혈관수축제는 국소마취제의 반감기를 증가시키기 위해 필수적이다. 혈관수축제, 예컨대 에피네프린은 주입된 조직에서 혈관의 알파 아드레날린성 수용체를 자극한다. 이는 조직에서 혈관수축 효과를 가진다. 혈관수축으로 국소마취제가 조직에 훨씬 더 오래 유지되고, 그 결과 마취제 작용 지속시간이 크게 증가된다.

[0505] 일반적으로, 혈관수축제는 마취제와 병용으로 본원에서 사용된다. 마취제가 투여되어 마취의 연장을 초래하는 부근에서 혈관수축제가 혈관을 수축하도록 작용하는 한, 마취제 및 혈관수축제는 단일 약학적 조성물의 일부로써 또는 별개의 약학적 조성물의 일부로써 함께 투여될 수 있다. 하나의 예에서, 마취제 및 혈관수축제는 용액으로 함께 투여된다. 또한, 마취제 및 혈관수축제는 활성화가능한 기질-분해효소 및 활성화제와 함께 또는 별개로 제형화될 수 있다. 단일제형이 바람직하다. 마취제 및 혈관수축제는 주사, 침윤 또는 국소투여로, 예를 들어 겔 또는 페이스트의 일부로써 투여될 수 있다. 전형적으로, 마취제 및 혈관수축제는 마취된 부위 내로 직접 주사, 예를 들어 피하투여로 투여된다. 상기 제형에서 유효량은 특정 환자, 치료되는 질환, 투여경로 및 기타 고려사항에 따라 달라질 것이다. 그러한 복용량은 경험적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 리도카인 양의 예는 약 또는 10mg 내지 1000mg, 100mg 내지 500mg, 200mg 내지 400mg, 20mg 내지 60mg, 또는 30mg 내지 50mg이다. 투여되는 리도카인의 복용량은 개체 및 투여경로에 따라 달라질 것이다. 에피네프린은, 예를 들어 10㎍ 내지 5mg, 50㎍ 내지 1mg, 50㎍ 내지 500㎍, 50㎍ 내지 250㎍, 100㎍ 내지 500㎍, 200㎍ 내지 400㎍, 1mg 내지 5mg 또는 2mg 내지 4mg와 같은 양으로 투여될 수 있다. 전형적으로, 에피네프린은 1:100,000 내지 1:200,000 희석으로 리도카인과 병용될 수 있으며, 이는 마취제 100ml이 에피네프린 0.5 내지 1mg을 함유함을 의미한다. 투여되는 부피는 치료되는 질환 및 투여경로에 따라 조정될 수 있다. 1 내지 100ml, 1 내지 50ml, 10 내지 50ml, 10 내지 30ml, 1 내지 20ml 또는 1 내지 10ml, 전형적으로 10 내지 50ml의 마취제/혈관수축제가 ECM-매개 질환 또는 상태, 예컨대 셀룰라이트 치료를 위해 피하투여될 수 있음이 본원에서 고려된다. 상기 투여는 활성화가능한 기질-분해효소 및 활성화제의 투여 이후에, 동시에 또는 간헐적일 수 있다.

[0506] 본원에서 제공되는 활성화가능한 기질-분해효소의 조성물은 또한 분산제와 공동-제형화되거나 공동-투여될 수 있다. 분산제는 또한 다른 약리학적 제제, 예컨대 마취제, 혈관수축제 또는 기타 생물제제와 공동-제형화되거나 공동-투여될 수 있다. 분산제의 예는 히알루로난 분해효소, 예컨대 히알루로니다아제와 같은, 글리코사미노글리

칸 분해를 통하여 간질공간에 채널을 여는 글리코사미노글리카나제이다. 상기 채널은 용량 및 제형에 따라 24 내지 48시간의 기간 동안 비교적 열린채로 남아있을 수 있다. 상기 채널은 외인적으로 첨가된 분자, 예컨대 유체, 저분자, 단백질(예컨대, 기질분해효소), 핵산 및 유전자 치료벡터 및 약 500nm 미만 크기의 다른 분자들의 확산이 용이하도록 하는데 사용될 수 있다. 또한, 상기 채널의 형성은 간질 공간 안에서 큰 유체 흐름을 용이하게 하고, 때때로 "대류수송(convective transport)" 또는 간단히 대류로서 언급되는 과정으로 유체에 의해 효율적으로 운반되는, 용질(예컨대, 검출될 수 있는 분자 또는 기타 진단용 제제, 마취제 또는 기타 조직-변형제(tissue-modifying agent), 약리학적 또는 약학적으로 유효한 제제, 또는 화장품 또는 미용제제)의 분산 또는 이동을 결과적으로 촉진할 것으로 생각된다. 그러한 대류수송은 분자확산의 속도 및 축적효과를 실질적으로 초과하고, 따라서 치료제 또는 기타 투여된 분자가 더 빠르고 효율적으로 조직을 관류할 수 있게 된다. 더구나, 제제, 예컨대 기질분해효소, 마취제 또는 기타 제제가 글리코사미노글리카나제와 공동-제형화되거나 공동-투여되고, 비교적 좁은(confined) 국소부위, 예컨대 비-정맥내 비경구 투여부위(예를 들어, 진피내, 피하, 근육내, 또는 조직, 기관 또는 기타 체내의 비교적 좁은 공간내 또는 주변) 내로 둘다 주입되는 경우, 그다음 투여된 용량과 관련된 유체는 국소 추진력(driving force)(즉, 정수압(hydrostatic pressure))뿐만 아니라 흐름에 더 낮은 교류저항(impedance)(간질기질 내 채널을 여는 것에 의해) 둘다를 제공할 수 있고, 이들 둘다 유체 흐름을 증가시킬 수 있고, 그것과 함께 치료제 또는 기타 분자의 대류수송은 유체 내에 함유되었다. 그 결과, 글리코사미노글리카나제의 사용은 공동-제형화되거나 공동-투여된 제제, 예컨대 기질분해효소의 기타 약동학적 및/또는 약력학적 특징들을 조종할 뿐만 아니라 생체이용률 개선에도 실질적인 유용성을 가질 수 있다.

[0507] **a. 히알루로난 분해효소**

[0508] 글리코사미노글리카나제의 예는 히알루로난-분해효소이다. 히알루로난 분해효소는 히알루로난을 분해하는 임의의 효소를 포함한다. 히알루로난 분해효소의 예는 히알루로니다아제 및 특정 콘드로이티나아제(chondroitinases) 및 히알루로난 절단능을 가지는 리아제(lyases)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본원에서 제공되는 상기 조성물, 조합물 및 방법에서 히알루로난 분해효소의 예는 가용성 히알루로난 분해효소이다. 예를 들어, 글리코사미노글리카나제의 예는 히알루로니다아제이다. 히알루로난 분해효소, 예컨대 히알루로니다아제는 히알루론산을 분해하는 효소의 패밀리이다. 간질장벽의 주요 구성성분인 히알루론산의 가수분해를 촉매함으로써, 히알루로니다아제는 히알루론산의 점도를 낮추고, 이에 의해 조직 투과성을 증가시킨다.

[0509] 히알루론산 또는 히알루로네이트로도 불리우는 히알루로난은 결합, 상피 및 신경 조직 전반에 널리 분포하는 비-황산화(non-sulfated) 글리코사미노글리칸이다. 히알루로난은 세포외 기질의 필수요소이자 간질장벽의 주요 구성성분이다. 히알루로난의 가수분해를 촉매함으로써, 히알루로난 분해효소는 히알루로난의 점도를 낮추고, 이에 의해 조직 투과성을 증가시키고, 비경구적으로 투여된 유체의 흡수속도를 증가시킨다. 따라서, 히알루로난 분해효소, 예컨대 히알루로니다아제는, 예를 들어 다른 제제, 약물 및 단백질과 함께 전착제 또는 분산제로서 사용되고, 이들의 분산 및 전달을 개선한다.

[0510] 히알루로난 분해효소는 히알루로난 폴리머를 절단함으로써 히알루로난을 분해하고, 상기 폴리머는 교대하는 β-1→4 및 β-1→3 글리코시드 결합을 통하여 함께 연결된, 반복되는 이당유 단위, D-글루쿠론산(GlcA) 및 N-아세틸-D-글루코사민(GlcNAc)으로 구성되어 있다. 히알루로난 사슬은 길이가 약 25,000 이당류 반복(repeats) 이상에 달하고, 히알루로난의 폴리머는 생체내 크기가 약 5,000 내지 20,000,000Da 범위에 이른다. 따라서, 제공되는 용도 및 방법을 위한 히알루로난 분해효소는 히알루로난 이당류 사슬 또는 폴리머의 절단 촉매능을 가지는 임의의 효소를 포함한다. 어떤 예에서 히알루로난 분해효소는 히알루로난 사슬 또는 폴리머에서 β-1→4 글리코시드 결합을 절단한다. 다른 예에서, 히알루로난 분해효소는 히알루로난 사슬 또는 폴리머에서 β-1→3 글리코시드 결합을 절단한다.

[0511] **i. 히알루로니다아제**

[0512] 히알루로니다아제는 세가지의 클래스: 주요 최종산물로써 테트라사카리드 및 헥사사카리드를 가지는 엔도-베타-N-아세틸헥소사미니다제인 포유동물형 히알루로니다아제(EC 3.2.1.35); 히알루로난 및 다양한 정도로 콘드로이틴 설페이트(CS) 및 데르마탄 설페이트(DS)를 분해하고, 주로 이당류 최종산물을 생산하는 베타 제거반응에 의해 작용하는 엔도-베타-N-아세틸헥소사미니다제인 박테리아 히알루로니다아제(EC 4.2.99.1); 및 β-1-3 결합의 가수분해를 통하여 테트라사카리드 및 헥사사카리드 최종산물을 생산하는 엔도-베타-글루쿠로니다제이인 거머리, 기타 기생충 및 갑각류의 히알루로니다아제(EC 3.2.1.36)가 있다.

[0513] **1) 포유동물-형 히알루로니다아제**

[0514] 포유동물형 히알루로니다아제는 가수분해 및 트랜스글리코시다제 활성을 모두 가지며, 히알루로난 및 콘드로이틴 설페이트(CS), 일반적으로 C4-S 및 C6-S를 분해할 수 있다. 상기 유형의 히알루로니다아제는 암소(소의) 히알루로니다아제(서열번호:237, 266 및 272 및 BH55 (미국특허번호 5,747,027 및 5,827,721), 양(면양)(서열번호:252, 267, 271 및 272), 말벌(yellow jacket wasp)(서열번호:238 및 239), 꿀벌(서열번호:240), 흰얼굴 말벌(white-face hornet)(서열번호:241), 페이퍼 말벌(paper wasp)(서열번호:242), 마우스(서열번호:243 내지 245, 257), 돼지(서열번호:246, 247), 랫트(서열번호:248 내지 250, 256), 토끼(서열번호:251), 오랑우탄(서열번호:253), 사이노몰거스(cynomolgus) 원숭이(서열번호:254), 기니픽(서열번호:255) 및 인간 히알루로니다아제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본원에서 제공되는 상기 조성물, 조합물 및 방법에서 히알루로니다아제의 예는 가용성 히알루로니다아제이다.

[0515] 인간 게놈에는 여섯가지의 히알루로니다아제-유사 유전자, HYAL1(서열번호:262), HYAL2(서열번호:263), HYAL3(서열번호:264), HYAL4(서열번호:265) 및 PH20/SPAM1(서열번호:232)가 있다. 히알루로니다아제 중에, PH20은 원형 중성 활성효소인 반면, 다른 것들은 히알루로난 또는 임의의 알려진 기질에 대하여 촉매활성이 없거나, pH 조건하에서만 활성이다. 히알루로니다아제-유사 효소는 또한 일반적으로 글리코실포스파티딜 이노시톨 앵커(anchor)를 통해 형질막에 고정된 것들, 예컨대 인간 HYAL2 및 인간 PH20(Danilkovitch-Miagkova, 등(2003) Proc Natl Acad Sci USA.100(8):4580-5) 및 일반적으로 가용성인 것들, 예컨대 인간 HYAL1 (Frost 등,(1997) Biochem Biophys Res Commun. 236(1):10-5)로 특징지어질 수 있다. 어떤 히알루로니다아제의 N-결합 글리코실화(N-linked glycosylation)는 이들의 촉매활성 및 안정성을 위해 매우 중요할 수 있다. 당단백질을 변경하는 글리칸 유형의 변화는 단백질의 항원성, 구조적 폴딩(folding), 용해도 및 안정성에 현저한 영향을 미칠 수 있으나, 많은 효소가 최적 효소활성을 위해 글리코실화를 필요로 할 것으로 생각되지는 않는다. 따라서, 히알루로니다아제는, N-결합 글리코실화의 제거로 히알루로니다아제 활성이 거의 완전히 불활성화될 수 있다는 점에서 독특하다. 그러한 히알루로니다아제에서, N-결합 글리칸의 존재는 활성인 효소의 생산에 매우 중요하다.

[0516] 따라서, 포유동물 히알루로니다아제는 중성 활성이고 고환 추출물에서 대부분 발견되는 것들 및 기관, 예컨대 간에서 대부분 발견되는 산성 활성인 것들로 더 세분화될 수 있다. 중성 활성 히알루로니다아제의 예는 PH20을 포함하고, 다른 종 유래 PH20, 예컨대 양(서열번호:267), 소(서열번호:266) 및 인간(서열번호:232)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0517] 인간 PH20(또한 정자 표면 단백질 PH20으로 알려짐)은 정자-난자 유착(adhesion)에 자연적으로 관여하고, 히알루론산을 분해함으로써 난구세포(cumulus cells)층의 정자에 의한 침투를 돕는다. PH20 mRNA 전사물(서열번호:224에 기재된 서열의 뉴클레오티드 1058-2503에 해당)은 정상적으로 N-말단(아미노산 잔기 위치 1-35)에서 35개의 아미노산 시그널 서열 및 C-말단(아마노산 잔기 491 내지 509에 해당)에서 19개의 아미노산 GPI 앵커를 포함하는 509개의 아미노산 전구체 단백질을 생산하도록 번역된다. 전구체 서열은 서열번호:232에 기재되어 있다. 서열번호:224에 기재된 아미노산 서열의 뉴클레오티드 위치 2188에서 C에서 T로의 돌연변이를 포함하는 mRNA 전사물이 또한 존재하고, 서열번호:232에 기재된 번역된 산물을 생성하는 침묵 돌연변이(silent mutation)이다. 따라서, 성숙한 PH20은 서열번호:233에 기재된 474개의 아미노산 폴리펩티드이다. 서열번호: 232에 예시된 인간 PH20의 N82, N166, N235, N254, N368, N393, N490에서 히알루로니다아제 활성에 필요한 잠재적인 N-결합 글리코실화 부위가 있다. 이황화결합이 시스테인 잔기 C60과 C351 사이 및 C224와 C238(서열번호:232에 기재된 아미노산에 해당) 사이에 형성되어, 핵심 히알루로니다아제 도메인을 형성한다. 그러나, 추가 시스테인이 중성 효소촉매활성을 위한 카르복시 말단에 요구되고, 따라서 서열번호:232의 아미노산 36 내지 464는 최소 활성인 인간 PH20 히알루로니다아제 도메인을 포함한다.

[0518] 소의 PH20은 553개의 아미노산 전구체 폴리펩티드(서열번호:266)이다. 인간 PH20과 소의 PH20의 정렬은 소의 폴리펩티드내 GPI 앵커 부재로 인하여 아미노산 470으로부터 각각의 카르복시 말단까지 내내 존재하는 다수의 틈(multiple gaps)을 가지는, 약한 상동성(homology)만을 보여준다(예컨대, Frost GI(2007) Expert Opin. Drug. Deliv. 4:427-440 참조). 인간 외에 다른 PH20 종에서는 분명한 GPI 앵커가 예측되지 않는다. 예를 들어, 양과 소로부터 생성된 PH20 폴리펩티드는 가용성 형태로써 존재한다. 소의 PH20이 원형질막에 매우 느슨하게 부착된 채로 존재하지만, 포스포리파아제 민감성 앵커를 거쳐 고정되지는 않는다(Lalancette 등(2001) Biol Reprod. 65(2):628-36). 소의 히알루로니다아제의 상기 독특한 특징은 임상용도(Wydase™, Hyalase™)를 위한 추출물로써 가용성 소 고환 히알루로니다아제 효소의 사용을 가능케 한다.

[0519] **2) 박테리아 히알루로니다아제**

[0520] 박테리아 히알루로니다아제(EC 4.2.2.1 또는 EC 4.2.99.1)는 히알루로난 및 다양한 정도로 콘드로이틴 설페이트

및 데르마탄 설페이트를 분해한다. 박테리아에서 분리된 히알루로난 리아제는 작용방식에 의해 히알루로니다아제(다른 출처의, 예컨대, 히알루로노글루코사미니다제, EC 3.2.1.35)와 다르다. 이들은 히알루로난 내의 N-아세틸-베타-D-글루코사민과 D-글루쿠론산 잔기 사이의 β1→4-글리코시드결합의, 가수분해보다는, 제거반응을 촉매하여, 3-(4-디옥시-β-D-gluc-4-에누로노실)-N-아세틸-D-글루코사민 테트라- 및 헥사사카리드, 및 이당류 최종 산물을 생성하는 엔도-β-N-아세틸헥소사미니다제이다. 반응으로 이들의 비환원 말단에서 불포화 헥수론산(hexuronic acid) 잔기를 가지는 올리고당이 형성된다.

[0521] 제공되는 조성물, 조합물 및 방법에서 사용하기 위한 박테리아 유래 히알루로니다아제의 예는 *아르쓰로박터*(*Arthrobacter*), *브델로비브리오*(*Bdellovibrio*), *클로스트리듐*(*Clostridium*), *마이크로코쿠스*(*Micrococcus*), *스트렙토코커스*(*Streptococcus*), *펩토코커스*(*Peptococcus*), *프로피오니박테리움*(*Propionibacterium*), *박테로이드*(*Bacteroides*) 및 *스트렙토마이세스*(*Streptomyces*)의 균주를 포함한, 미생물 내 히알루로난 분해효소를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 그러한 효소의 특정 예는 *아르쓰로박터속*(균주 FB24)(서열번호:275), *브델로비브리오 박테리오보러스*(서열번호:276), *프로피오니박테륨 아크네*(서열번호:277), *스트렙토코커스 아갈락티에*(서열번호:278); 18RS21(서열번호:279); 혈청형 Ia(서열번호:280); 혈청형 III(서열번호:281), *스트렙토코커스 아우레우스*(균주 COL(서열번호:282); 균주 MRSA252(서열번호:283 및 284); 균주 MSSA476(서열번호:285); 균주 NCTC 8325(서열번호:286); 균주 보바인 RF122(서열번호:287 및 288); 균주 USA300(서열번호:289), *스트렙토코커스 뉴모니아*에(서열번호:290); 균주 ATCC BAA-255/R6(서열번호:291); 혈청형 2, 균주 D39/NCTC 7466(서열번호:292), *스트렙토코커스 피오게네스*(혈청형 M1)(서열번호:293); 혈청형 M2, 균주 MGAS10270(서열번호:294); 혈청형 M4, 균주 MGAS10750(서열번호:295); 혈청형 M6(서열번호:296); 혈청형 M12, 균주 MGAS2096(서열번호:297 및 298); 혈청형 M12, 균주 MGAS9429(서열번호:299); 혈청형 M28(서열번호:300); *스트렙토코커스 수이스*(서열번호:301-303); *비브리오 피셔리*(균주 ATCC 700601/ES114(서열번호:304)), 및 히알루론산에 특이적이고 콘드로이틴 또는 콘드로이틴 설페이트를 절단하지 않는, *스트렙토마이세스 히알루로노리티쿠스* 히알루로니다아제 효소(Ohya, T. 및 Kaneko, Y.(1970) Biochim. Biophys. Acta 198:607)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0522] **3) 거머리, 기타 기생충 및 갑각류 유래 히알루로니다아제**

[0523] *거머리, 기타 기생충 및 갑각류 유래 히알루로니다아제(EC 3.2.1.36)는 테트라- 및 헥사사카리드 최종산물을 생성하는 엔도-β-글루쿠로니다제이다. 상기 효소는 히알루로네이트 내 β-D-글루쿠로네이트와 N-아세틸-D-글루코사민 잔기 사이에 β1→3-결합의 가수분해를 촉매한다. 거머리 유래 히알루로니다아제의 예는 거머리과(Hirudinidae)(예를 들어, *히루도 메디키날리스*(*Hirudo medicinalis*)), 돌거머리과(Erpobdellidae)(예를 들어, *네펠롭시스 옵스쿠라*(*Nephelopsis obscura*) 및 *에르포브델라 펀타타*(*Erpobdella punctata*), 넙적거머리과(Glossiphoniidae)(예를 들어, *데쎄로브델라 픽타*(*Desserobdella picta*), *헤로브델라 스타그날리스*(*Helobdella stagnalis*), *그로씨포니아 콤플란타*(*Glossiphonia complanata*), *플라코브델라 오르나타*(*Placobdella ornata*) 및 *테로마이존속*(*Theromyzon sp.*) 및 말거머리과(Haemopidae)(*해모피스 마르모라타*(*Haemopis marmorata*))를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. (Hovingh 등(1999) Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol. 124(3):319-26). 거머리 히알루로니다아제와 동일한 작용기전을 가지는 박테리아 유래 히알루로니다아제의 예는 시아노박테리아(cyanobacteria), *시네코코커스속*(*Synechococcus sp.*)의 히알루로니다아제(균주RCC307, 서열번호:305)이다.

[0524] **ii. 기타 히알루로난 분해효소**

[0525] 히알루로니다아제 패밀리뿐만 아니라, 다른 히알루로난 분해효소가 제공되는 상기 조성물, 조합물 및 방법에서 활성화가능한 기질분해효소와 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 특정 콘드로이티나제 및 리아제를 포함한, 히알루로난 절단능을 가지는 효소가 이용될 수 있다. 히알루로난을 분해할 수 있는 콘드로이티나제의 예는 콘드로이틴 ABC 리아제 (또한 콘드로이티나제 ABC로서 알려짐), 콘드로이틴 AC 리아제(또한 콘드로이틴 설페이트 리아제 또는 콘드로이틴 설페이트 엘리미나제로서 알려짐) 및 콘드로이틴 C 리아제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 제공되는 상기 조성물, 조합물 및 방법에서 사용을 위한 상기 효소의 생산 및 정제 방법은 당업자에게 알려져 있다(예를 들어, 미국특허번호 6,054,569; Yamagata, 등(1968) J. Biol. Chem. 243(7):1523-1535; Yang 등(1985) J. Biol. Chem. 160(30):1849-1857).

[0526] 콘드로이틴 ABC 리아제는 두개의 효소, 콘드로이틴-설페이트-ABC 엔도리아제(EC 4.2.2.20) 및 콘드로이틴-설페이트-ABC 엑소리아제(EC 4.2.2.21)(Hamai 등(1997) J Biol Chem. 272(14):9123-30)를 포함하고, 이들은 콘드로이틴-설페이트 및 데르마탄-설페이트 유형의 다양한 글리코사미노글리칸을 분해한다. 콘드로이틴 설페이트, 콘

드로이틴-설페이트 프로테오글리칸 및 데르마탄 설페이트는 콘드로이틴-설페이트-ABC 엔도리아제의 바람직한 기질이나, 상기 효소는 더 낮은 속도로 히알루로난에 작용할 수도 있다. 콘드로이틴-설페이트-ABC 엔도리아제는 콘드로이틴-설페이트- 및 데르마탄-설페이트 유형의 다양한 글리코사미노글리칸을 분해하여, 궁극적으로 Δ4-불포화 테트라- 및 이당류로 분해되는 다른 크기의 Δ4-불포화 올리고당의 혼합물을 생성한다. 콘드로이틴-설페이트-ABC 엑소리아제는 동일한 기질특이성을 가지나, 콘드로이틴-설페이트-ABC 엔도리아제에 의해 생성된 폴리머 콘드로이틴-설페이트 및 이들의 올리고당 절편 둘다의 비-환원 말단으로부터 이당류 잔기를 제거한다(Hamai, A. 등(1997) J. Biol. Chem. 272:9123-9130). 콘드로이틴-설페이트-ABC 엔도리아제 및 콘드로이틴-설페이트-ABC 엑소리아제의 예는 *프로테우스 불가리스*(*Proteus vulgaris*) 및 *플라보박테리움 헤파리눔*(*Flavobacterium heparinum*) 유래의 것들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다(*프로테우스 불가리스* 황산-콘드로이틴-ABC 엔도리아제는 서열번호:306에 기재되어 있음(Sato 등(1994) Appl. Microbiol. Biotechnol. 41(1):39-46).

[0527] 콘드로이틴 AC 리아제(EC 4.2.2.5)는 콘드로이틴 설페이트 A 및 C, 콘드로이틴 및 히알루론산에 대해 활성이나, 데르마탄 설페이트(콘드로이틴 설페이트 B)에 대해 불활성이다. 박테리아 유래 콘드로이티나제 AC 효소의 예는 서열번호:307 및 308에 각각 기재된, *플라보박테리움 헤파리눔* 및 *빅티발리스 바덴시스*(*Victivallis vadensis*), 및 *아르쓰로박터 이리시스*(*Arthrobacter aurescens*) 유래의 것들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다(Tkalec 등(2000) Applied and Environmental Microbiology 66(1):29-35; Ernst 등(1995) Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology 30(5):387-444).

[0528] 콘드로이티나제 C 는 콘드로이틴 설페이트 C를 절단하여, 테트라사카리드와 불포화 6-황산화 이당류(delta Di-6S)를 생성한다. 이는 또한 불포화 비-황산화 이당류(delta Di-OS)를 생성하는 히알루론산을 절단한다. 박테리아의 콘드로이티나제 C 효소의 예는 *스트렙토코커스* 및 *플라보박테리움*의 것들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다(Hibi 등(1989) FEMS-Microbiol-Lett. 48(2):121-4; Michelacci 등(1976) J. Biol. Chem. 251:1154-8; Tsuda 등(1999) Eur. J. Biochem. 262:127-133).

[0529] **iii. 가용성 히알루로난 분해효소**

[0530] 가용성 히알루로니다아제를 포함한, 가용성 히알루로난 분해효소는 기질분해효소, 활성화제, 마취제, 혈관수축제, 기타 약리학적 또는 치료적 제제, 또는 이들의 조합물과 공동-투여 또는 공동-제형화를 위한 본원에서 제공되는 상기 방법, 조합물 또는 조성물에서 사용되어, 조직 내로 확산을 가능케 할 수 있다. 가용성 히알루로난 분해효소는 가용성 형태로 존재하는 임의의 히알루로난 분해효소를 포함하고, 히알루로니다아제, 예를 들어 소의 PH20과 양의 PH20, 이들의 대립형질 변이체 및 다른 변이체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 가용성 히알루로난 분해효소 중에서, 가용성으로 변형된 임의의 히알루로난 분해효소 또한 포함된다. 예를 들어, GPI 앵커를 포함하는 히알루로난 분해효소는 GPI 앵커의 모두 또는 일부를 절단(truncation)하거나 제거하여 가용성으로 만들어질 수 있다. 하나의 예에서, 보통 GPI 앵커를 통해 정상적으로 막에 고정된, 인간 히알루로니다아제 PH20은 C-말단에서 GPI 앵커의 모두 또는 일부의 절단(truncation) 및 제거에 의해 가용성으로 될 수 있다.

[0531] 가용성 히알루로난 분해효소는 또한 중성 활성 및 산성 활성 히알루로니다아제를 포함한다. 투여후 효소활성의 원하는 수준 및/또는 투여부위와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 요인들에 따라, 중성 활성 및 산성 활성 히알루로니다아제가 선택될 수 있다. 특정 예에서, 상기 조성물, 조합물 및 방법에서 사용을 위한 히알루로난 분해효소는 가용성 중성 활성 히알루로니다아제이다.

[0532] 히알루로니다아제가 가용성이고 히알루로니다아제 활성을 보유하기만 하면, 가용성 히알루로니다아제의 예는 임의의 종 유래 PH20, 예컨대 서열번호:232, 233, 266, 251, 267, 255, 257, 271 내지 274 중 어느 것에 기재된 임의의 것, 또는 C-말단 GPI 앵커의 모두 또는 일부가 손실된 이들의 절단된 형태이다. 가용성 히알루로니다아제 중에서 서열번호:232, 233, 266, 251, 267, 255, 257, 271 내지 274 중의 어느 것의 대립형질 변이체 또는 다른 변이체, 또는 이들의 절단된 형태가 또한 포함된다. 대립형질 변이체 및 다른 변이체는 당업자에게 알려져 있으며, 서열번호:232, 233, 266, 251, 267, 255, 257, 271 내지 274 중 임의의 것 또는 이들의 절단된 형태와 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% 이상의 서열 상동성을 가지는 폴리펩티드를 포함한다.

[0533] 전형적으로, 본원의 조성물, 조합물 및 방법에서 사용을 위하여, 가용성 인간 PH20이 사용된다. 다른 동물 유래 PH20이 이용될 수 있으나, 그러한 제제는 동물 단백질이므로, 잠재적으로 면역원성이 있다. 예를 들어, 현저한 비율의 환자가 사전에 섭취된 음식물에 대해 이차적인 민감화(sensitization)를 보여주고, 이들은 동물 단백질이기 때문에, 모든 환자는 차후에 민감화의 위험을 가진다. 따라서, 비-인간 제제는 만성적인 사용에 적합하지 않을 수 있다. 비-인간 제제를 원한다면, 상기 폴리펩티드가 감소된 면역원성을 가지도록 조제될 수 있음이 본원에서 고려된다. 그러한 변형은 당업자의 수준내에 있으며, 예를 들어 분자에서 하나 이상의 항원성 에피토프

의 제거 및/또는 치환을 포함할 수 있다.

[0534] 본원의 방법에서 사용된, 히알루로니다아제(예컨대, PH20)를 포함한, 히알루로난 분해효소는 재조합적으로 생산되거나, 또는 예를 들어 고환 추출물과 같은 자연 출처로부터 정제되거나 부분적으로-정제될 수 있다. 재조합 히알루로난 분해효소를 포함한, 재조합 단백질의 생산방법은 본원의 다른 곳에서 제공되며, 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0535] **1) 가용성 인간 PH20**

[0536] 예를 들어, 재조합 인간 PH20의 가용성 형태가 생산되고, 기질분해효소, 활성화제, 마취제, 혈관수축제, 기타 약리학적 또는 치료적 제제, 또는 이들의 조합과 공동-투여 또는 공동-제형화를 위하여 본원에서 기술된 상기 방법에서 사용되어, 조직 내로 확산을 가능케 할 수 있다. 상기 PH20의 가용성 형태의 생산은 관련출원번호 11/065,716 및 11/238,171, 및 하기 실시예 12 내지 15에 기술되어 있다. 가용성 형태는 서열번호:232에 기재된 아미노산 서열의 아미노산 1 내지 아미노산 347, 372, 394, 413, 430, 447, 467, 477, 478, 479, 480, 481, 482 및 483을 포함하는 폴리펩티드를 생성하는 C-말단 절단을 가지는 임의의 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 포유동물 세포에 발현됐을 때, 35개의 아미노산 N-말단 시그널 서열이 프로세싱 동안에 절단되며, 상기 단백질의 성숙한 형태가 분비된다. 따라서, 성숙한 가용성 폴리펩티드는 서열번호:232의 아미노산 36 내지 347, 372, 394, 413, 430, 447, 467, 477, 478, 479, 480, 481, 482 및 483을 포함한다. 아미노산 위치 477 내지 483(서열번호:232에 기재된 전구체 폴리펩티드에 해당)에서 끝나는 결실 돌연변이체는 전체길이의 GPI-앵커 형태보다도 더 높은 분비성 히알루로니다아제 활성을 보여준다. 따라서, 가용성 형태는 각각 서열번호 226-231 중 어느 것에 기재된 아미노산 서열의 아미노산 1 내지 아미노산 442, 443, 444, 445, 446 및 447을 함유하는 폴리펩디드를 생성하는 C-말단 절단을 가지는 임의의 것, 또는 이들의 대립형질 또는 종 변이체, 또는 다른 변이체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일반적으로 글리코실화는 히알루로니다아제의 촉매활성 및 안정성에 중요하므로, PH20의 가용성 형태는 폴리펩티드가 활성을 유지하는 것을 보장하기 위한 정확한 N-글리코실화를 가능케 하는 단백질 발현시스템을 이용하여 생산된다. 그러한 세포는 예를 들어, 중국 햄스터 난소(Chinese Hamster Ovary, CHO) 세포를 포함한다(예컨대, DG44 CHO 세포).

[0537] **2) rHuPH20**

[0538] 인간 PH20의 재조합 가용성 형태가 만들어지고, 본원에서 기술된 방법을 이용하여 생산되고 정제될 수 있다. 상기 재조합 인간 PH20의 가용성 형태의 생성은 관련출원번호 11/065,716과 11/238,171, 및 하기 실시예 12 내지 15에 기술되어 있다. 그러한 폴리펩티드의 예는 서열번호:225에 기재된 아미노산 1 내지 482를 코드화하는 핵산 분자로부터 생성되는 것들이다. 상기 PH20의 생성, 생산 및 정제시 하기 실시예 12 내지 15에 기술되어 있다. 생성된 정제된 rHuPH20는 생산 및 정제시 배양배지에 존재하는 펩티다아제 때문에 불균일(heterogeneous)일 수 있다. 배양배지에서 생산되기 때문에, C-말단에서 불균일(heterogeneity)이 있으며, 따라서 rHuPH20으로 불리는 산물은 다양하고 풍부하게 서열번호.226-231의 하나 이상의 임의의 것을 포함할 수 있는 종의 혼합물을 포함한다. 일반적으로, 글리코실화는 히알루로니다아제의 촉매활성 및 안정성에 중요하므로, PH20의 가용성 형태, 예컨대 rHuPH20은 폴리펩티드가 활성을 유지하는 것을 보장하기 위한 정확한 N-글리코실화를 가능케 하는 단백질 발현시스템을 이용하여 생산된다. 그러한 세포는 예를 들어, 중국 햄스터 난소세포(예를 들어 DG44 CHO 세포)를 포함한다.

[0539] 히알루로난 분해효소, 예컨대 임의의 히알루로니다아제, rHuPH20과 같은 특정 가용성 PH20은 본원의 다른 곳에 기술된 바와 같이 임의의 적절한 경로에 의해 투여될 수 있다. 전형적으로, 투여는 비경구 투여, 예컨대 진피내, 근육내, 피하 또는 혈관내 투여에 의한다. 본원에서 제공되는 화합물은 주사, 예를 들어 일시주사 또는 지속주입에 의한 비경구 투여를 위해서 제형화될 수 있다. 주사제형은 첨가된 보존제와 함께 단위용량형태(dosage form), 예를 들어 앰플 또는 다회-용량(multi-dose) 용기로 제공될 수 있다. 상기 조성물은 유성 또는 수성 비히클 내 현탁액, 용액 또는 에멀젼일 수 있고, 제형화 제제(formulatory agents), 예를 들어 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 포함할 수 있다. 대안적으로, 활성성분은 사용전 적절한 비히클, 예컨대 발열원-부재 멸균수 또는 다른 용매와 재구성하기 위한 분말형태일 수 있다. 예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액 또는 동결건조된 형태로 유효량의 가용성 PH20, 예를 들어 10유닛 내지 500,000유닛, 100유닛 내지 100,000유닛, 500유닛 내지 50,000유닛, 1000유닛 내지 10,000유닛, 5000유닛 내지 7500유닛, 5000유닛 내지 50,000유닛, 또는 1,000유닛 내지 10,000유닛, 일반적으로 10,000 내지 50,000유닛을 함유하는, 비경구 제형이 본원에서 제공된다. 상기 제형은 단위-용량 형태, 예를 들어 앰플, 주사기 및 개별적으로 포장된 정제 또는 캡슐로 제공될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 분산제는 1 내지 100ml, 1 내지 50ml, 10 내지 50ml, 10 내지 30ml, 1

내지 20ml, 또는 1 내지 10ml, 전형적으로 10 내지 50ml의 총부피로 단독으로, 또는 기타 약리학적으로 유효한 제제와 함께 투여될 수 있다.

[0540] 병용요법의 하나의 예에서, 마취제, 혈관수축제 및 분산제가 활성화가능한 기질-분해효소 및/또는 활성화제와 공동-투여되거나 공동-제형화되어, 그와 함께 이후에, 동시에, 또는 간헐적으로 투여되는 것이 본원에서 고려된다. 제형의 예는 리도카인, 에피네프린 및 가용성 PH20, 예를 들어 서열번호:226에 기재된 가용성 PH20을 포함하는 제형이다. 가용성 PH20은 리도카인(자일로케인(Xylocaine)) 및 임의적으로는 또는 에피네프린과 직접 혼합될 수 있다. 상기 제형은 단위-용량 형태, 예를 들어 주사기로 준비될 수 있다. 예를 들어, 리도카인/에피네프린/가용성 PH20 제형은 사용을 위한 주사기에 가포장되어, 1 내지 100ml, 1 내지 50ml, 10 내지 50ml, 10 내지 30ml, 1 내지 20ml, 또는 1 내지 10ml, 전형적으로 10 내지 50ml와 같은 부피로 제공될 수 있다.

[0541] 병용요법에서, 다른 약리학적 제제, 예를 들어 리도카인/에피네프린/가용성 PH20 제형은 활성화가능한 기질-분해효소(및 활성화제)와 동시에 또는 시간상으로 아주 근접하여 공동-투여될 수 있다. 전형적으로 마취제 및/또는 분산제는 약간 전에(예를 들어 5 내지 60분 전), 또는 최대로 편리하게, 약리학적 제제와 동시에 투여되는 것이 바람직하다. 당업자에게 인식될 바와 같이, 원하는 공동-투여의 근접도(proximity)는 특정 조직환경에서 제제의 유효반감기, 및 치료되는 특정 질환에 중대한 부분을 의존하고, 적절한 모델에서, 예를 들어 적절한 동물모델에서 다양한 시간에 제제 투여의 효과를 시험함으로써 쉽게 최적화될 수 있다.

[0542] **iv. 약동학적 성질을 개선하기 위한 히알루로난 분해효소의 변형**

[0543] 히알루로난 분해효소는 약동학적 성질을 개선, 예컨대 생체내에서 반감기 및/또는 활성을 증가시키기 위해 변형될 수 있다. 제공되는 상기 조성물, 조합물 및/또는 방법에서 사용하기 위한 히알루로난 분해효소의 변형은 직접적으로 또는 간접적으로 링커, 예컨대 공유결합으로 또는 기타 안정한 결합, 폴리머, 예컨대 덱스트란, 폴리에틸렌 글리콜(페길화(pegylation), (PEG)) 또는 시알릴(sialyl) 잔기, 또는 다른 그러한 폴리머, 예컨대 천연 또는 당 폴리머를 통하여 부착되는 것을 포함할 수 있다.

[0544] 치료제의 페길화는 단백질분해에 대한 내성을 증가시키고, 혈장 반감기를 증가시키고, 항원성 및 면역원성을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 따라서 히알루로난 분해효소에 폴리머 분자, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 잔기(PEG)의 공유결합의(covalent) 또는 기타 안정한 부착(접합)은 생성된 효소-폴리머 조성물에 이로운 성질을 줄 수 있다. 상기 성질은 개선된 생체적합성, 대상내 혈액, 세포 및/또는 기타 조직에서 단백질(및 효소활성) 반감기의 연장, 프로테아제 및 가수분해로부터 단백질의 효과적인 차폐, 개선된 생체내분포(biodistribution), 증진된 약동학 및/또는 약력학, 그리고 증가된 수용성을 포함한다.

[0545] 히알루로난 분해효소에 접합될 수 있는 폴리머의 예는 천연 및 합성 호모폴리머, 예컨대 폴리올(즉, 폴리-OH), 폴리아민(즉, 폴리-NH_2) 및 폴리카르복실산(즉, 폴리-COOH), 및 추가 헤테로폴리머, 즉 하나 이상의 다른 커플링 그룹, 예컨대 히드록시 그룹 및 아민 그룹을 포함하는 폴리머를 포함한다. 적절한 폴리머 분자의 예는 폴리프로필렌 글리콜(PEG), 메톡시폴리에틸렌 글리콜(mPEG) 및 폴리프로필렌 글리콜을 포함하는, 폴리알킬렌 글리콜(PAG)와 같은 폴리알킬렌 옥사이드(PAO), PEG-글리시딜 에테르(Epox-PEG), PEG-옥시카르보닐이미다졸(CDI-PEG) 분지 폴리프로필렌 글리콜(PEGs), 폴리비닐 알콜(PVA), 폴리카르복실레이트, 폴리비닐피롤리돈, 폴리-D,L-아미노산, 폴리에틸렌-코-말레산 무수물, 폴리스틸렌-코-말레산 무수물, 카르복시메틸-덱스트란을 포함하는 덱스트란, 헤파린, 동종 알부민, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 카르복시에틸셀룰로오스 및 히드록시프로필셀룰로오스를 포함하는 셀룰로오스, 키토산의 가수분해물, 히드록시에틸-전분 및 히드록시프로필-전분과 같은 전분, 글리코겐, 아가로오스 및 이들의 유도체, 구아검, 풀루란, 이눌린, 잔탄검, 카라기난, 펙틴, 알긴산 가수분해물 및 생-고분자 중에서 선택된 폴리머 분자를 포함한다.

[0546] 전형적으로, 상기 폴리머는 폴리알킬렌 옥사이드(PAO), 예컨대 PEG, 전형적으로 mPEG와 같은 폴리에틸렌 옥사이드이고, 이는 다당류, 예컨대 덱스트란, 풀루란 등과 비교하여 교차결합할 수 있는 반응성 그룹이 거의 없다. 전형적으로, 상기 폴리머는 비교적 간단한 화학을 이용하여 히알루로난 분해효소에(예컨대, 단백질 표면의 부착 그룹에) 공유결합으로 접합될 수 있는 비독성 폴리머 분자, 예컨대 (m)폴리에틸렌 글리콜(mPEG)이다.

[0547] 히알루로난 분해효소에 부착을 위한 적절한 폴리머 분자는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 PEG 유도체, 예컨대 메톡시-폴리에틸렌 글리콜(mPEG), PEG-글리시딜 에테르(Epox-PEG), PEG-옥시카르보닐이미다졸(CDI-PEG), 분지 PEGs, 및 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다(예컨대, Roberts 등, Advanced Drug Delivery Review 2002,54:459-476; Harris and Zalipsky, S(eds.) "Poly(ethylene glycol), Chemistry and Biological Applications" ACS Symposium Series 680,1997; Mehvar 등, J. Pharm. Pharmaceut. Sci.,

3(1):125-136,2000; Harris, Nature Reviews 2:215 et seq.(2003); and Tsubery, J Biol. Chem 279(37):38118-24,2004 참조). 폴리머 분자는 일반적으로 약 3kDa로부터 약 60kDa까지 범위의 분자량일 수 있다. 어떤 구현예에서 단백질, 예컨대 rHuPH20에 접합되는 폴리머 분자는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 또는 60kDa 초과의 분자량을 가진다.

[0548] PEG 또는 PEG 유도체를 공유결합으로 부착(접합)(즉, "페길화")함으로써 폴리펩디드를 변형시키는 다양한 방법들이 당업자에 알려져 있다(미국특허번호 5,672,662 및 미국 6,737,505; 및 미국공개번호 2006/0104968 및 2004/0235734 참조). 페길화를 위한 기법은 특정 링커 및 커플링 화학(예컨대, Harris, Adv. Drug Deliv. Rev. 54:459-476,2002 참조), 단일 접합부위에 다수의 PEG 잔기을 부착(예컨대, 분지 PEGs의 사용을 통해; 예컨대, Veronese 등, Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:177-180,2002 참조), 부위-특이(site-specific) 페길화 및/또는 모노-페길화(예컨대, Chapman 등, Nature Biotech. 17:780-783,1999 참조), 및 부위-지정(site-directed) 효소의 페길화(예컨대, Sato, Adv. Drug Deliv. Rev., 54:487-504,2002 참조)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다(또한, 예컨대, Lu and Felix(1994) Int. J. Peptide Protein Res. 43:127-138; Lu and Felix(1993) Peptide Res. 6:142-6,1993; Felix 등(1995) Int. J. Peptide Res. 46:253-64; Benhar 등(1994) J. Biol. Chem. 269:13398-404; Brumeanu 등(1995) J Immunol. 154:3088-95; 또한, Caliceti 등(2003) Adv. Drug Deliv. Rev. 55(10):1261-77 and Molineux(2003) Pharmacotherapy 23(8 Pt 2):3S-8S 참조). 당해 기술분야에서 기술된 방법 및 기법은 단일 단백질 분자에 부착된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 10 초과의 PEG 또는 PEG 유도체를 가지는 단백질을 생산할 수 있다(예컨대, 미국공개번호 2006/0104968 참조).

[0549] 페길화를 위한 많은 시약들이 당해 기술분야에서 기술되어 왔다. 그러한 시약은 N-히드록시숙시니미딜(NHS) 활성화된 PEG, 숙시니미딜 mPEG, mPEG2-N-히드록시숙시니미드, mPEG 숙시니미딜 알파-메틸부타노에이트, mPEG 숙시니미딜 프로피오네이트, mPEG 숙시니미딜 부타노에이트, mPEG 카르복시메틸 3-히드록시부탄산 숙시니미딜 에스테르, 용기성(homobifunctional) PEG-숙시니미딜 프로피오네이트, homobifunctional PEG 프로피온알데히드, 용기성(homobifunctional) PEG 부틸알데히드, PEG 말레이미드, PEG 히드라지드, p-니트로페닐-카르보네이트 PEG, mPEG-벤조트리아졸 카르보네이트, 프로피온알데히드 PEG, mPEG 부틸알데히드, 분지 mPEG2 부틸알데히드, mPEG 아세틸, mPEG 피페리돈, mPEG 메틸케톤, mPEG "링커가 없는(linkerless)" 말레이미드, mPEG 비닐 설폰, mPEG 티올, mPEG 오르토피리딜티오에스테르, mPEG 오르토피리딜 다이설파이드, Fmoc-PEG-NHS, Boc-PEG-NHS, 비닐설폰 PEG-NHS, 아크릴레이트 PEG-NHS, 플루오레세인(fluorescein) PEG-NHS, 및 바이오틴 PEG-NHS를 포함하나, 이에 제한되지 않는다(예컨대, Monfardini 등, Bioconjugate Chem. 6:62-69, 1995; Veronese 등, J. Bioactive Compatible Polymers 12:197-207, 1997; 미국 5,672,662; 미국 5,932,462; 미국 6,495,659; 미국 6,737,505; 미국 4,002,531; 미국 4,179,337; 미국 5,122,614; 미국 5,183,550; 미국 5,324, 844; 미국 5,446,090; 미국 5,612,460; 미국 5,643,575; 미국 5,766,581; 미국 5,795, 569; 미국 5,808,096; 미국 5,900,461; 미국 5,919,455; 미국 5,985,263; 미국 5,990, 237; 미국 6,113,906; 미국 6,214,966; 미국 6,258,351; 미국 6,340,742; 미국 6,413,507; 미국 6,420,339; 미국 6,437,025; 미국 6,448,369; 미국 6,461,802; 미국 6,828,401; 미국 6,858,736; 미국 2001/0021763; 미국 2001/0044526; 미국 2001/0046481; 미국 2002/0052430; 미국 2002/0072573; 미국 2002/0156047; 미국 2003/0114647; 미국 2003/0143596; 미국 2003/0158333; 미국 2003/0220447; 미국 2004/0013637; 미국 2004/0235734; 미국 2005/000360; 미국 2005/0114037; 미국 2005/0171328; 미국 2005/0209416; EP 01064951; EP 0822199; WO 00176640; WO 0002017; WO 0249673; WO 9428024; 및 WO 0187925 참조).

[0550] 하나의 예에서, 제공되는 상기 방법, 조성물 및 조합물에서 사용하기 위한 히알루로난 분해효소는 페길화된 가용성 히알루로니다아제이다. 특정 예에서, 가용성 히알루로니다아제는 페길화된 PH20 히알루로니다아제이다. 또 다른 특정 예에서, 가용성 히알루로니다아제는 페길화된 rHuPH20이다.

[0551] **G. 활성화가능한 기질-분해효소의 포장 및 제조품**

[0552] 선택된 기질-분해효소, 또는 선택된 기질-분해효소를 코드화하는 핵산, 또는 이들의 유도체인 약학적 화합물은 포장재료, 질환 및 장애를 치료하는데 유효한 약학적 조성물 및 선택된 기질-분해효소 또는 핵산분자가 질환 또는 장애를 치료하는데 사용됨을 지시하는 라벨을 함유하는 제조품으로써 포장될 수 있다. 선택된 기질-분해효소, 또는 이들의 유도체 또는 변이체 및 활성화제의 조합물 또한 제조품으로써 포장될 수 있다.

[0553] 본원에서 제공되는 제조품은 포장재료를 함유한다. 약학적 제품을 포장하는데 사용되는 포장재료는 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 각각이 본원에서 전체로 통합되어진 미국특허번호 5,323,907, 5,052,558 및 5,033,252 참조. 약학적 포장재료의 예는 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기,

병, 그리고 선택된 제형과 의도된 투여 및 치료방식에 적절한 임의의 포장재료를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 제조품은 국소주사 목적으로 투여(예컨대, 표피하 투여)를 가능케 하기 위해 니들 또는 기타 주사장치를 포함할 수 있다. 본원에서 제공되는 상기 화합물 및 조성물 제형의 광범위한 집합체가 임의의 ECM-매개 질환 또는 장애의 다양한 치료들인 것으로써 고려된다.

[0554] 포장의 선택은 기질-분해효소와 활성화제, 및 그러한 조성물이 함께 또는 별개로 포장될 것인지 여부에 좌우된다. 일반적으로, 포장은 그안에 함유된 상기 조성물과 비반응(non-reactive)이며, 따라서 활성화가능한 기질-분해효소의 활성화는 활성화제 첨가 전에 일어나지 않는다. 하나의 예에서, 활성화가능한 기질-분해효소는 활성화제와 혼합물로서 포장될 수 있다. 따라서, 예를 들어 활성화를 위해 낮은 pH를 필요로 하는 리소좀 효소(예를 들어, 카텝신 L)가 완충 산성용액과 혼합물로써 포장될 수 있다.

[0555] 또 다른 예에서, 상기 성분은 혼합시 기질-분해효소의 활성화가 유발되는, 별개의 조성물로써 포장될 수 있다. 예를 들어, 기질-분해효소를 함유하는 조성물은 활성화제, 예컨대 완충 산성용액을 함유하는 분리된 조성물과 별개로, 및 함께 사용을 위하여 제공될 수 있다. 따라서, 상기 예에서, 활성화가능한 기질-분해효소는 활성화제와 분리된 용기내에 포장되고, 활성화는 사용자 뜻대로 활성화제에 노출에 의해 달성된다. 활성화제에 노출은 활성화제를 효소에 첨가함으로써 투여전 임의의 시간에 발생할 수 있다. 예를 들어, 용기는 기질-분해효소를 함유하고, 예컨대 구획내 구멍을 통하여 사용자에 의해 활성화제 첨가가 쉬운, 단일구획을 가질 수 있다. 기질-분해효소의 봉쇄를 위한 규정된 공간을 가지기 적절한, 활성화에 필수적인 최종성분의 첨가를 허용하는 간단한 조작이 쉬운 임의의 용기 또는 다른 제조품이 고려된다. 활성화제는 사용전에 첨가된다. 활성화제에 노출은 또한 간질에 투여후에 발생될 수 있다. 예를 들어, 열이 활성화제인 경우, 기질-분해효소는 투여되어, 국소 주사부위 열에 가해질 수 있다. 대체 예에서, 산성 완충용액이 간질에 투여된 후, 기질-분해효소, 예를 들어 활성화에 산성 pH를 요구하는 임의의 것, 예컨대 카텝신이 투여될 수 있다.

[0556] 다른 예에서, 활성화가능한 기질-분해효소는 활성화제와 함께 용기 내에 포장되고, 따라서 상기 기질-분해효소의 활성화가 용기내에서 사용자 뜻대로 쉽게 활성화된다. 일반적으로, 그러한 용기의 예는 상기 기질-분해효소를 함유하는 밀폐되고 규정된 공간 및 활성화제를 함유하는 별개의 밀폐되고 규정된 공간을 가지는 것들을 포함하고, 따라서 제거시 상기 성분이 혼합되고, 이로써 반응하여 프로타아제의 활성화를 유발할 수 있는, 쉽게 제거가능한 막에 의해 두 공간이 분리된다. 기질-분해효소가 활성화제와 분리되기만 하면, 임의의 용기 또는 다른 제조품이 고려된다. 기질-분해효소에 활성화제의 노출이 사용에 앞선다. 예를 들어, 물리적인 분리수단은 사용자에 의해 쉽게 제거되어, 혼합을 허용하고, 상기 효소의 활성화를 유발하는 것들이다. 예를 들어, 제조품은 한 구획내에 기질-분해효소를, 인접한 구획내에 활성화제를 포함할 수 있다. 상기 구획은 분할멤버, 예컨대 물품 또는 제품의 압축시 분리된 성분들이 섞이도록 하는 파열되는, 막에 의해 분리된다. 적절한 구현예를 위하여, 예를 들어 미국특허번호 3,539,794 및 5,171,081에 기술된 용기를 참조.

[0557] 다음은 활성화가능한 기질-분해효소의 다양한 최종사용의 포장요건에 대한 일부 예들이다. 이들은 예시로서만 제공되며, 결코 제한되고자 함이 아니다.

[0558] **1. 단일챔버 장치**

[0559] 본원의 가장 간단한 구현예 중에서, 그안에 장치가 단일챔버 또는 용기, 그리고 필요하다면, 분출수단을 함유하는 것들이다. 단일챔버 하우징(housings) 또는 용기는 기질-분해효소가 용기내 포함된 임의의 아이템을 포함한다. 상기 기질-분해효소는 액상, 또는 분말 또는 다른 페이스트 또는 다른 편리한 조성물로써 용기(vessel)내에 보관된다. 상기 활성화제 성분은 사용직전 도입된다. 사용직전, 전형적으로 완충용액으로 제공되는, 활성화제가 첨가되고, 기질-분해효소와 접촉하여 상기 기질-분해효소의 혼합 및/또는 재구성을 허용한다. 예를 들어, 원하는 경우 및 기질-분해효소에 따라, Ca^{2+} 함유 액제, 예컨대 적절한 완충액 내 Ca^{2+}를 함유하는 혼합물, 또는 산성 완충용액, 또는 활성화 조건을 함유하는 다른 용액이 용기에 첨가된다. 상기 아이템 및 상기 활성화제를 함유하는 키트 또한 제공된다.

[0560] **2. 이중챔버 장치**

[0561] 본원의 용도를 위해 고려되는 장치의 예는 이중챔버 용기이다. 일반적으로, 상기 장치는 두개의 챔버 또는 구획을 가짐으로써, 활성화를 원할 때까지 상기 활성화제와 분리된 상기 기질-분해효소를 유지한다. 상기 장치는 장치로부터 분배되기 전에 상기 성분의 혼합을 허용하는 혼합챔버를 포함할 수 있다. 대안적으로, 한 챔버로부터 활성화가능한 기질-분해효소를 함유하는 제2 챔버 내로 활성화제를 분출시킴으로써 혼합이 일어날 수 있다. 예를 들어, 활성화가능한 기질-분해효소는 동결건조된 형태로 제공될 수 있고, 재구성은 제1 챔버로부터 동결건조

된 효소를 함유하는 제2 챔버 내로 활성화제, 예컨대 산성 완충용액을 분출함으로써 달성될 수 있다.

[0562] 하나의 구현예에서, 이중챔버 장치는 작동시 기계적인 펌프장치를 이용한다. 그러한 예에서, 분배장치는 분리된 챔버내에 상기 성분을 유지한다. 펌프장치는 각각의 챔버로부터 및 혼합챔버 내로, 또는 한 챔버로부터 제2 챔버내로 내용물을 회수하도록 작동된다. 혼합시, 혼합된 조성물은 상기 챔버내 상기 성분의 반응에 의해 활성화된다. 펌프장치는 수동으로, 예를 들어 플런저에 의해 작동될 수 있다. 그러한 이중챔버 장치의 예는 이중챔버 주사기를 포함한다(예컨대, 미국특허번호 6,972,005, 6,692,468, 5,971,953, 4,529,403, 4,202,314, 4,214,584, 4,983,164, 5,788,670, 5,395,326; 및 국제특허출원번호 WO2007006030 및 WO2001047584 참조).

[0563] 본원의 용도를 위해 고려되는 이중챔버 유체 분배장치의 또다른 구현예는 압축성 병 또는 튜브 또는 다른 유사한 장치의 형태를 취한다. 상기 장치는 그안에 상기 성분이 분리되도록 유지시키는 두개의 구획을 가진다. 상기 장치의 캡이 혼합챔버로써 제공되거나, 혼합챔버가 두 챔버와 캡 사이에 위치할 수 있고, 또는 혼합이 하나의 챔버안에서 이루어질 수 있다. 상기 성분은 분리된 구획으로부터 혼합챔버 내로 강제로 압축된다. 이들은 그다음 혼합챔버로부터 분배된다. 예를 들어, 상기 혼합된 내용물은 분배말단에 플런저/주사기 장치를 부착하고 그것을 통해서 내용물을 회수함으로써 상기 장치로부터 제거될 수 있다. 그러한 장치는 당업자에 알려져 있다(예컨대, 국제특허출원번호 WO1994015848 참조).

[0564] **3. 키트**

[0565] 선택된 기질-분해효소, 활성화제 및/또는 이들의 제조품이 또한 키트로써 제공될 수 있다. 키트는 본원에서 기술된 약학적 조성물 및 제조품으로써 제공되는 투여용 아이템을 포함할 수 있다. 예를 들어 선택된 기질-분해효소는 투여용 장치, 예컨대 주사기, 흡입기, 용량컵, 점적기 또는 도포기(applicator)와 함께 공급될 수 있다. 상기 조성물은 투여용 아이템내에 함유되거나 또는 별개로 공급되어 나중에 첨가될 수 있다. 일반적으로, 키트는 기질-분해효소를 가지는 아이템 및 활성화 조건을 함유하는 활성화제 조성물을 함유한다. 상기 키트는 임의적으로, 용량, 복용법 및 투여방식을 위한 지시사항을 포함하는 사용설명서를 포함할 수 있다. 키트는 또한 본원에서 기술된 약학적 조성물 및 진단용 아이템을 포함할 수 있다. 예를 들어, 그러한 키트는 대상에서 상기 선택된 프로테아제의 농도, 양 또는 활성을 측정하기 위한 아이템을 포함할 수 있다.

[0566] **H. 기질-분해효소의 활성 평가방법**

[0567] **1. 효소활성 평가방법**

[0568] 활성화가능한 기질-분해효소는 알려진 기질에 대한 이들의 효소활성이 측정될 수 있다. 활성평가는 활성화제 존재 또는 부재시 수행될 수 있다. 활성평가는 또한 다양한 조건하에, 예를 들어 활성화에 사용되는 활성화제의 양을 다르게 함으로써 수행될 수 있다. 하나의 예에서, 다양한 pH 조건하에 효소의 상대적인 활성을 측정함으로써 pH 프로파일이 수행될 수 있다(예컨대, Dehrmann 등(1995) Arch. Biochm. Biophys., 324:93-98 참조). 활성평가는 조건배지 또는 다른 상청액에서, 또는 정제된 단백질에서 수행될 수 있다.

[0569] *효소활성은 상기 효소의 알려진 기질을 이용하여 기질 절단을 측정함으로써 평가될 수 있다. 상기 기질은 정제된 단백질 형태 또는 펩티드 기질로써 제공될 수 있다. 예를 들어, 카텝신 L의 효소활성은 아조카세인, 콜라겐, 엘라스틴, 인간 혈청 알부민 및 rHuPH20의와 같은 정제된 단백질의 절단에 의해, ADME와 이들을 개별적으로 배양함으로써 또는 둘 이상의 정제된 단백질의 혼합물로써 평가될 수 있다. 효소에 의한 정제된 단백질의 절단은 HPLC, CE, 질량분석법, SDS-PAGE 분석, ELISA, 웨스턴블롯팅, 면역조직화학, 면역침전, NH2-말단 서열분석 및 단백질 표지를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 임의의 단백질 검출방법을 이용하여 평가될 수 있다.

[0570] 기질상의 형광생성 그룹의 사용은 절단의 검출을 용이하게 한다. 예를 들어, 기질은 상기 펩티드 기질의 형광생성(fluorogenically) 표지된 테트라펩티드, 예컨대 ACC- 또는 7-아미노-4-메틸 쿠마린(AMC)-테트라펩티드로써 제공될 수 있다. 다른 형광생성 그룹이 알려져 있고, 사용되어 단백질 또는 펩티드 기질에 연결될 수 있다. 이들은 예를 들어, 7-아미노-4-메틸-2-퀴놀리논(AMeq), 2-나프틸아민(NHNap)과 7-아미노-4-메틸쿠마린(NHMec) 및 플루오레세인-5-이소티오시아네이트(FITC)를 포함한다(Sarath 등 단백질가수분해 효소에서 "프로테아제 분석방법,": 실제적 접근(Practical Approach). Ed. Robert J. Beynon and Judith S. Bond. Oxford University Press, 2001. pp.45-76). 형광생성 펩티드 기질의 v예에서와 같이, 펩티드 기질은 당업자에게 알려져 있다. 예를 들어, 카텝신 B의 기질의 예는 N-αBZ-Phe-Val-Arg-p-NA, DNA-Phe-Arg-Nph-Leu, Z-Ala-Arg-Arg-F_3MCA, Z-Arg-Arg-MBNA, Z-Arg-Arg-NHMec, Z-Phe-Arg-NHMec 및 Z-Leu-Arg-AMC, 및 예컨대 다른 형광생성 그룹을 가지는

이들의 변형을 포함한다. 따라서, 카텝신 B 및 카텝신 L은 동일한 기질, 예를 들어 Z-Phe-Arg-NHMec 및 Z-Leu-Arg-AMC을 공유하므로, 카텝신 L의 활성평가는 카텝신 B에 특이적 저해제의 존재하에 수행될 수 있다. 그러한 저해제의 예는 CA-074이다. 이는 본원의 실시예 9에 예시되어 있다. 형광강도에 의해 효소활성을 측정하는 효소분석은 표준이며, 상기 효소 및 기질의 배양시간의 함수로서 전형적으로 수행된다(예컨대, Dehrmann 등(1995) Arch. Biochem. Biophys., 324:93-98; Barrett 등(1981) Methods Enzymol., 80:536-561 참조).

[0571] 형광생성 화합물의 검출은 형광계(fluorometer)를 이용하여 수행될 수 있으나, 검출은 당업자에게 잘 알려진 다양한 다른 방법들에 의하여 수행될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 형광단(fluorophores)이 가시파장에서 방출될 때, 광원에 의한 여기(excitation)에 반응하여 형광을 외관검사함으로써 간단히 검출될 수 있다. 또한 디지타이저(digitizer) 또는 다른 이미지 인식 시스템에 접속되는 비디오 카메라를 활용하는 이미지 분석 시스템을 써서 검출될 수 있다. 또한 형광 현미경 하에서처럼, 필터를 통하여 시각화함으로써 검출될 수 있다. 현미경은 오퍼레이터에 의해 간단히 시각화되는 시그널을 제공할 수 있다. 대안적으로, 상기 시그널은 사진필름으로 또는 비디오 분석 시스템을 이용하여 기록될 수 있다. 상기 시그널은 또한 이미지 분석 시스템 또는 광도계(photometer)를 이용하여 실시간으로 간단히 정량화될 수 있다.

[0572] 따라서, 예를 들어, 시료의 효소활성 기초분석은 완충액(분석되는 특정 프로테아제의 pH 및 이온강도 최적에서)내 시료를 현탁 또는 용해하고, 상기 완충액에 형광생성 효소 펩티드 지시약을 첨가하고, 및 예컨대, Harris 등,(1998) J Biol Chem 273:27364에서 보는 바와 같이 배양을 위한 특정온도에서 형광광도계를 이용하여 생성된 형광변화를 모니터링하는 것을 포함한다. 형광광도계는 상기 형광단의 여기파장에서 형광단을 여기시키고, 상기 형광단의 방출파장에서 시그널을 검출하도록 설정된다. 형광생성 효소 지시약은 프로테아제의 지시약 절단에 의하여 형광을 변화시키는 효소(예컨대, 프로테아제)의 기질 서열이다. 효소활성은 상기 형광생성 기질의 농도를 달리하여 생성된 검정곡선에 기초하여 표준 유닛/ml로써 전형적으로 표현되고, 비특이도(specific activity)는 유닛/mg 단백질로써 나타낸다.

[0573] **2. ECM 분해 평가방법**

[0574] 상기에서 기술된 것들, 예컨대 카텝신 L을 포함하나, 이에 제한되지 않는 기질-분해효소에 의한 세포외 기질 단백질의 분해는 시험관내 또는 생체내에서 평가될 수 있다. 그러한 평가를 위한 분석은 당업자에게 알려져 있으며, 콜라겐(I, II, III 및 IV), 피브로넥틴, 비트로넥틴 및 프로테오글리칸을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 다양한 세포외 기질 단백질에 대한 다양한 기질-분해효소의 활성을 측정하는데 사용될 수 있다.

[0575] **a. 시험관내 분석법**

[0576] 시험관내 분석의 예는 기질-분해효소와의 배양후 세포외 기질 단백질의 분해산물을 평가하는 분석법을 포함한다. 어떤 예에서, 상기 분석은 단일의, 특정한 분해산물을 검출한다. 다른 예에서, 상기 분석은 정체가 알려져 있거나 알려지지 않은, 다수의 분해산물을 검출한다. 분해산물의 평가는 HPLC, CE, 질량분석법, SDS-PAGE 분석, ELISA, 웨스턴블롯팅, 면역조직화학, 면역침전, NH2-말단 서열분석 및 단백질 표지를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 당해 기술분야에서 잘 알려진 방법을 이용하여 수행될 수 있다. 세포외 기질 분해산물은, 예를 들어 적당한 온도에서 적당한 양의 시간 동안 기질-분해효소와의 배양후 SDS-PAGE 분석에 의해, 가시화될 수 있다. 예를 들어, 콜라겐은 활성화된 카텝신 L과 배양되고, 상기 산물을 분리하기 위하여 예컨대, 4-20% 트리스/글리신 겔을 이용한 SDS-PAGE가 수행된다. 상기 겔의 쿠마시 염색은 완전한 콜라겐과 비교하여, 더 작은 분해산물 또는 콜라겐 밴드의 소실의 가시화를 용이하게 한다. 예를 들어 세포외 기질 단백질에 특이적인 다클론 Ig를 이용한 면역블롯팅 또한 SDS-PAGE로 분리후 상기 분해산물을 가시화하는데 이용될 수 있다.

[0577] 세포외 기질 단백질의 분해후 단일산물을 특이적으로 검출하는 분석법은 또한 당해 기술분야에서 알려져 있으며, 세포외 기질 단백질을 분해하는 기질-분해효소의 능력을 평가하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 히드록시프롤린(HP) 분석은 콜라겐의 분해를 측정하는데 사용될 수 있다. 4-히드록시프롤린은 콜라겐 중량의 약 12%를 구성하는 변형된 이미노산이다. HP 분석은 기질-분해효소, 예컨대 활성화된 카텝신 L과 배양후 상청액에서 HP 양을 측정함으로써 용해된 콜라겐의 양을 측정한다(예컨대, 하기 실시예 2, 및 Reddy 및 Enwemeka (1996) Clinical Biochemistry 29:225-229 참조). HP 측정은 예를 들어 비색법(colorimetric methods), 고성능액체크로마토그래피, 질량분석법 및 효소적 방법에 의해 수행될 수 있다(예컨대, Edwards 등, (1980) Clin. Chim. Acta 104:161-167; Green(1992) Anal. Biochem. 201:265-269; Tredget 등,(1990) Anal. Biochem. 190:259-265; Ito 등,(1985) Anal. Biochem. 151:510-514; Garnero 등(1998) J. Biol. Chem 273:32347-32352 참조).

[0578] 상기 시험관내 분석에서 사용된 콜라겐 원료는 상업적으로 입수가능한 정제된 콜라겐, 뼈입자, 피부, 연골 및

랫트 꼬리 힘줄을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 기질-분해효소, 예컨대 카텝신 L의 콜라겐분해(콜라겐olytic) 활성은 불용성 콜라겐 현탁액과 활성화가능한 효소를 배양한 후, 예컨대 HCl로 가수분해함으로써 평가될 수 있다. 용해된(분해된) 콜라겐으로부터 유래된 히드록시프롤린의 양은 분광광도법, 예컨대 에를리히(Ehrlich's) 시약과 배양후 550nm에서 흡광도를 측정함으로써 측정될 수 있다. 어떤 예에서, 콜라겐 원료는 마취된 동물로부터 수술로 제거된 다음, 일차로 산성용액, 이어서 기질-분해효소, 예컨대 카텝신 L로 관류되는, 랫트 또는 돼지 피부외식편이다(예컨대, 하기 실시예 3-4 참조). 그다음 상기 관류액에서 HP 수준이 평가될 수 있다. 상기 방법을 변형하여, 예를 들어 상기 외식편내 섬유성 격막의 카텝신 L의 효과가 평가될 수 있다(예컨대, 실시예 5 참조). 요약하면, 기질분해효소와 관류후, 상기 외식편을 작은 조각으로 자르고, 파라핀으로 포매하고, 콜라겐의 가시화를 위하여 마센트리크롬 염색 후에 현미경으로 분석한다. 콜라겐 섬유성 격막의 수가 가시화되어, 기질분해효소로 처리하지 않은 조직과 비교될 수 있다.

[0579] 특정 콜라겐 분해를 검출하는 분석법 또한 당해 기술분야에서 알려져 있다. 그러한 분석법은 특정 콜라겐 특유의 분해산물을 검출하기 위한 면역학적 방법을 채택할 수 있다. 예를 들어, 어떤 기질-분해효소에 의한 콜라겐 I의 분해는 면역분석을 이용하여 검출될 수 있는 상이한 에피토프를 가지는 텔로펩티드를 방출한다. 그러한 분석은 교차결합된 N-텔로펩티드(NTx) 및 교차결합된 C-텔로펩티드(CTx 및 ICTP)를 검출하고, 이들 각각은 특유의 에피토프를 함유한다. 전형적으로, CTx 분석은 α1 사슬의 C-말단 텔로펩티드 지역내에, β-이성질체화 배열(isomerized configuration)내에 아스파르트산이 있는, 8개의 아미노산 서열 EKAHD-β-GGR 옥타펩티드를 인식하는 CrossLaps (Nordic Biosciences) 항체를 활용한다(Eastell(2001) Bone Markers: Biochemical and Clinical Perspectives, pg40). ICTP를 검출하는 면역분석이 또한 당해 기술분야에서 알려져 있으며, 콜라겐 I의 분해를 검출하는데 사용될 수 있다(미국특허번호 5,538,853). 다른 예에서, 예를 들어 ELISAs와 같은, 면역분석은 콜라겐 I형을 프로테아제, 예컨대 카텝신 K, S, L 및 B와 배양한 후, NTx를 검출하는데 사용될 수 있다(Atley 등,(2000) Bone, 26:241-247). 분해된 콜라겐에 대해 특이적인 다른 항체 및 분석법이 당해 기술분야에서 알려져 있으며, 기질-분해효소에 의한 분해를 검출하는데 사용될 수 있다. 이들은 분해된 콜라겐 I(Hartmann 등(1990) Clin. Chem. 36:421-426), 콜라겐 II(Hollander 등(1994) J. Clin. Invest. 93:1722-1732), 콜라겐 III(미국특허번호 5,34,2756) 및 콜라겐 IV(Wilkinson 등(1990) Anal. Biochem. 185:294-6)에 특이적인 항체 및 분석법을 포함한다.

[0580] **b. 생체내 분석법**

[0581] ECM의 생체내 분해를 검출하는 분석법이 또한 당해 기술분야에서 알려져 있다. 그러한 분석법은 생물학적 시료, 예컨대 뇨, 혈액, 혈청 및 조직에서, 예를 들어 히드록시프롤린 및 N- 및 C-텔로펩티드 및 분해된 콜라겐 또는 다른 ECM을 검출하는데 상기 기술된 방법들을 활용할 수 있다. 분해된 ECM의 검출은 환자에게 하나 이상의 기질-분해효소를 투여한 후 수행될 수 있다. 피리디놀린(PYD) 및 디옥시피리디놀린(DPYD)의 검출이 또한 콜라겐의 분해를 평가하는데 사용될 수 있다. 또한 히드록시리실피리디놀린 및 리실피리디놀린으로 각각 알려져 있는, PYD 및 DPYD는 I형 콜라겐 사슬을 안정화시키는 두개의 비환원성(nonreducible) 3가 교차결합이고, 성숙한 콜라겐 피브릴의 분해 동안에 방출된다. 피리디놀린은 뼈 및 연골에서 풍부한 반면, 디옥시피리디놀린은 뼈에 주로 제한되어 있다. III형 콜라겐은 또한 아미노 말단에서 피리디놀린 교차결합을 함유한다. 총 PYD 및 DPYD는 역상 HPLC 후에 형광측정 검출에 의하여, 예를 들어 가수분해된 뇨 시료 또는 혈청에서 측정될 수 있다(Hata 등(1995) Clin.Chimica. Acta. 235:221-227).

[0582] **c. 비인간 동물모델**

[0583] 비인간 동물모델은 기질-분해효소의 활성을 평가하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 비인간 동물은 질환 및/또는 상태의 모델로서 사용될 수 있다. 비인간 동물은 기질-분해효소 투여전에 질환/또는 표현형-유도 물질이 주사될 수 있다. 유전모델(genetic models)이 또한 유용하다. 하나 이상의 유전자의 과다발현, 과소발현 또는 녹아웃(knock-out)에 의해 질환 또는 상태를 모방하는 동물, 예컨대 마우스가 만들어질 수 있다. 예를 들어, 페로니병(peyronie's disease)(Davila 등(2004) Biol. Reprod., 71:1568-1577), 건변증(tendinosis)(Warden 등,(2006) Br. J. Sports Med. 41:232-240) 및 피부경화증(scleroderma)(Yamamoto(2005) Cur. Rheum. Rev. 1:105-109)을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 상태를 위한 동물모델은 당해 기술분야에서 알려져 있다.

[0584] 비인간 동물은 또한 비-질환 동물에서 생체내 기질-분해효소의 활성을 측정하는데 이용될 수 있다. 예를 들어, 기질-분해효소가 비인간 동물, 예컨대 마우스, 랫트 또는 돼지에게 투여되고, ECM 분해 수준이 측정될 수 있다. 어떤 예에서, 예컨대 상기 및 하기 실시예 3-5에서 기술된, ECM 분해의 생체외 평가를 위한 외식편을 확보하는데 상기 동물이 이용된다. 다른 예에서, ECM 분해는 생체내에서 평가된다. 하나의 예에서, 마취된 랫트 피부의

콜라겐 분해가 평가된다(예컨대, 하기 실시예 6 참조). 요약하면, 기질분해효소, 예컨대 pH가 5인 완충액내 카텝신 L이 꼬리피부의 진피층 내로 니들 삽입을 거쳐 관류된다. 관류액 분획이 꼬리피부로부터 수집되고, 히드록시프롤린 분석으로 콜라겐 분해가 측정된다. 특정 분해산물을 검출하기 위한, 면역분석과 같은, 하기에서 기술된 임의의 분석법을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 다른 방법들이 분해를 검출하는데 이용될 수 있다. 산성용액, 예컨대 최적활성을 가능케하는, 카텝신 L을 함유하는 완충액을 투여하는 효과가 또한 비인간 동물모델에서 평가될 수 있다(예컨대, 실시예 7 참조). pH 변화에 민감한 염료, 예컨대 페놀레드가 이러한 목적으로 사용될 수 있다.

[0585] **I. ECM의 질환 또는 장애의 예시적 치료방법**

[0586] *본원에서 제공되는 활성화가능한 기질분해효소는 임의의 하나 이상의 ECM 성분에 의해 매개된 임의의 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 본 섹션은 활성화가능한 기질-분해효소의 예시적 사용 및 투여방법을 제공한다. 이러한 기술된 요법들은 예시적이며, 효소의 응용을 제한하지 않는다. 그러한 방법은 임의의 하나 이상의 ECM 성분의 과잉(excess), 이상(aberrant) 또는 축적된 발현에 의해 유발되는 임의의 ECM의 상태 또는 질환의 치료방법을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 치료되는 질환 또는 상태의 예는 콜라겐, 엘라스틴, 피브로넥틴 또는 글리코사미노글리칸, 예컨대 프로테오글리칸에 의해 매개되는 임의의 것이다. 예를 들어, 콜라겐-매개 질환 또는 장애의 예는 셀룰라이트, 듀피트렌 질환(Dupuytren's disease)(또한 듀피트렌 구축증(Dupuytren’s contracture)으로도 불림), 페로니병, 오십견, 힘줄의 만성 건병증(chronic tendinosis) 또는 반흔조직, 국소성 피부경화증 및 림프부종을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 상기 질환 또는 상태를 확인하는 것은 치료하는 의사의 기술 범위내에 있다.

[0587] 치료되는 특정 질환 또는 상태는 선택된 활성화가능한 기질-분해효소를 좌우한다. 예를 들어, 콜라겐-매개 질환 또는 장애의 치료는 콜라겐을 절단하는 기질-분해효소의 투여에 의해 행해질 수 있다. 그러한 기질-분해효소는 상기 표 3에 목록화되어 있고, 있거나, 당업자에게 알려져 있다. 활성화가능한 기질-분해효소, 및 활성화를 위한 시스템과 방법은 특정 질환 및 상태를 치료하기 위하여 적합하게 선택될 수 있다. 예를 들어 시스테인 및 아스파르트산 패밀리의 카텝신은 본원에서 기술된 바와 같이 산성 pH 조건에 의해 일시적으로 활성으로 될 수 있다. 따라서, 하나의 예에서, 콜라겐을 절단하는 카텝신, 예를 들어 카텝신 L은 콜라겐-매개 질환 또는 상태를 치료하기 위하여 산성 pH와 같은, 활성화 조건 존재하에 투여될 수 있다.

[0588] 활성화가능한 기질-분해효소의 질환 및 상태의 치료는 피하주사, 근육내, 진피내, 경구, 및 국소 및 경피 투여를 포함하나, 이에 제한되지 않는, 본원에서 기술된 바와 같이 적절한 제형을 이용한 임의의 적절한 투여경로에 의해 수행될 수 있다. 상기에서 기술된 바와 같이, 발병(affected)부위로 직접 피부아래에 투여되는, 활성화가능한 기질-분해효소의 투여경로가 전형적으로 선택된다. 그러한 투여경로의 예는 피하, 근육내 또는 진피내를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0589] 필요하다면, 특정 용량 및 기간 및 치료 프로토콜이 경험적으로 결정되거나 추정될 수 있다. 예를 들어, 재조합 및 고유의 활성 기질-분해효소 또는 활성화가능한 기질-분해효소의 투여량의 예가 적당한 투여량을 결정하기 위한 시발점으로써 사용될 수 있다. 용량수준은 다양한 요인, 예컨대 개체의 체중, 일반건강, 나이, 사용된 특정 화합물의 활성, 성별, 식단, 투여시간, 배설속도, 약물병용, 질환의 위중도 및 코스, 및 질환에 대한 환자의 소인과 치료하는 의사의 판단에 기초하여 결정될 수 있다. 담체 재료과 결합되어 단일용량 형태를 만들 수 있는 활성성분의 양은 특정 기질-분해효소, 치료되는 숙주, 특정한 투여방식, 및 활성화에 필요한 활성화 조건, 및/또는 미리 결정되거나 활성화를 바라는 시간의 길이에 따라 달라질 것이다. 약학적 조성물은 약 1㎍/ml 내지 약 20mg/ml의 용량을 전형적으로 제공해야 한다. 일반적으로, 용량은 단일용량 투여당, 약 10㎍/ml 내지 1mg/ml, 전형적으로 약 100㎍/ml이다. 투여될 양은 활성화가능한 기질-분해효소와 선택된 활성화 조건, 치료되는 적응증, 및 가능한 용인될(tolerated) 부작용의 함수일 것으로 이해된다. 용량은 각각의 장애에 대하여 인식된 모델을 이용하여 경험적으로 결정될 수 있다. 또한, 본원의 다른 곳에서 기술된 바와 같이, 활성화가능한 기질-분해효소는 다른 제제와 순차적으로, 동시에 또는 간헐적으로 병용투여될 수 있다. 그러한 제제의 예는 리도카인, 에피네프린, 분산제, 예컨대 히알루로니다아제, 및 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0590] 환자 상태의 호전에 따라, 필요하다면, 화합물 또는 조성물의 유지용량이 투여될 수 있으며; 용량, 용량 형태 또는 투여빈도, 또는 이들의 조합은 변형될 수 있다. 어떤 경우에, 대상은 임의의 질환 증상의 재발에 따라 장기적으로 간헐적인 치료를 요구할 수 있다.

[0591] 콜라겐-매개 질환 또는 상태와 콜라겐의 관련성에 대한 설명이 다양한 질환 및 상태에서 ECM 구성요소의 역할로서 하기에서 제공된다. 그러한 설명은 단지 예시일 뿐, 특정 활성화가능한 기질-분해효소, 또는 특정 ECM-매개 질환 또는 상태로 한정하는 것은 아니다. 당업자는 특정 질환 또는 상태와 관련된 ECM 구성성분을 절단하거나 분해하는 특정 효소의 능력에 기초하여, 활성화가능한 기질-분해효소 및 이들의 활성화를 위한 활성화 조건을 선택하여, 임의의 원하는 ECM-매개 질환의 치료에 사용할 수 있다. 상기 특정 치료 및 용량은 당업자에 의해 결정될 수 있다. 치료평가에 있어 고려사항은 예를 들어, 치료되는 질환, 질환에 관련된 ECM 구성성분, 질환의 위중도 및 경과, 활성화가능한 기질-분해효소가 예방 또는 치료 목적으로 투여되는지 여부, 이전의 치료, 환자의 임상병력 및 요법에 대한 반응, 및 주치의의 재량을 포함한다.

[0592] **1. 콜라겐-매개 질환 또는 상태**

[0593] 콜라겐은 포유동물 유기체의 주된 구조적 구성성분이고, 피부 및 동물신체의 다른 부분의 총 단백질 함량의 큰 부분을 차지한다. 많은 질환 및 상태는 예를 들어, 콜라겐이 풍부한 섬유조직의 불규칙한 축적 또는 다른 원인으로 인한 과도한 콜라겐 침착과 관련이 있다. 콜라겐-매개 질환 또는 상태(또한 섬유증조직이상으로써 언급됨)는 당업자에 알려져 있다(예컨대, 공개미국출원번호 20070224183; 미국특허번호 6,353,028; 6,060,474; 6,566,331; 6,294,350 참조). 과도한 콜라겐은 질환 및 상태, 예컨대 반흔형성, 셀룰라이트, 듀피트렌 질환, 폐로니병, 오십견, 국소성 피부경화증, 림프부종, 간질성방광염(Interstitial cystitis, IC), 텔란그렉타제(Telangrectase), 바렛 화생(Barrett's metaplasia), 창자벽공기낭증(Pneumatosis cytoides intestinalis), 교원성 대장염을 유발하는 섬유증 질환 또는 상태와 관련되어 있으나, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 피부의 훼손상태, 예컨대 주름, 셀룰라이트 형성 및 종양섬유증은 정상조직 건축(architecture)의 원치않는 결합 및 왜곡을 초래하는 과도한 콜라겐 침착 때문이다.

[0594] 카텝신 L을 포함하나, 이에 제한되지 않는, 본원에서 기술된 활성화가능한 기질-분해효소는 콜라겐-매개 질환 또는 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에서 기술된 질환 및 상태를 치료하기 위한 활성화가능한 기질분해효소의 예는 중성 pH에서 활성인 것들이며, 활성을 위해 지속된 산성조건을 필요로 한다. 예를 들어, 피부간질과 같은, 세포외 기질의 일시적인 산성화는 발병부위에 직접 완충 산성용액을 주입함으로써 달성될 수 있다. 하나의 예에서, 완충 산성용액은 상피하, 즉 피부아래를 통해 투여되며, 따라서, 투여는 ECM 구성요소가 존재하고 축적된 부위에 직접 행해진다. 활성화의 다른 방법이 이용될 수 있으며, 본원의 서술과 관련하여 당업자에 알려져 있다.

[0595] **a. 셀룰라이트**

[0596] 카텝신 L을 포함한 활성화가능한 기질-분해효소, 예컨대 본원에서 기술된 것들은 셀룰라이트를 치료하는데 이용될 수 있다. 정상 지방조직에서, 혈관 및 림프관의 미세한 메쉬(mesh)는 필요한 영양분 및 산소를 조직에 공급하고, 대사산물의 제거를 담당한다. 예를 들어, 트리글리세리드는 모세혈관이 풍부한 소엽(lobules)으로 그룹화되는 각각의 지방세포에 저장된다. 각각의 지방소엽은 지방세포로 구성된다. 섬유성 격막으로 명명된 콜라겐 섬유의 수직가닥(vertical strands)은 지방소엽을 분리하고 위에 놓인 얇은 근막(superficial fascia)을 밑에 있는 근육에 묶는다.

[0597] 셀룰라이트는 전형적으로 피부의 진피 및 진피하(subdermal) 수준에서 혈관통합(integrity)의 파괴 및 모세혈관 네트워크의 소실로 인한 진피의 변질(deterioration)을 특징으로 한다. 혈관의 변질은 진피대사를 감소시키는 경향이 있다. 상기 감소된 대사는 단백질 합성 및 복구과정을 방해하고, 이는 진피박화(thinning)를 초래한다. 상기 상태는 지질로 충혈되고(engorged), 함께 팽창하고 응괴하는 지방세포 뿐만이 아니라, 피부의 진피 및 진피하 부분에 과도한 체액저류(fluid retention)를 추가의 특징으로 한다. 지방덩어리(globules) 또는 지방세포의 축적은 추가 영양분을 제공하기 위한 더 큰 혈관공급의 요구를 초래한다. 조직으로 혈액을 제공하기 위하여, 새로운 모세혈관들이 형성되어, 더 많은 여과액을 방출하고, 그결과 조직이 간질액으로 포화되어 지방조직내 부종을 유발한다. 간질조직내 풍부한 망상섬유(reticular fibers)가 응집된(aggregated) 지방세포 주변에 축적되고 비후해진다(thicken); 이들은 점차 콜라겐 섬유로 변형시키고 결절(nodules)로서 느껴지는, 캡슐 또는 격막을 형성한다. 이러한 격막의 형성은 지방세포를 더 막는다. 콜라겐 섬유는 또한 간질조직 공간내에 축적되어, 결합조직 경화증(hard)이 된다.

[0598] 따라서, 상태가 더 진행될수록, 지방세포의 단단한 결절(hard nodules) 및 격막으로 둘러싸인 지방의 클럼프(clumps)가 진피부분에서 형성된다. 이는 상당한 이질성(heterogeneity)을 나타내고, "코티지 치즈" 또는 "오렌지 껍질" 외관을 가지는 특징인 피부표면을 초래한다. 피부를 진피와 심층 조직층으로 연결하는 섬유성 격막이 피부에서 조여지고 당겨질 때, 압흔(dimpling)이 발행한다. 따라서, 셀룰라이트의 "오렌지 껍질" 외관은 지방조

직에 대한 외향력(outward forces)의 결과로서 지방소엽의 변형 때문이다. 지방소엽은, 예를 들어 폭이 1cm까지로 클 수 있으며, 위에 있는 진피 내로 쉽게 돌출되어, 피부표면에 가시적인 변형을 유발할 수 있다. 지방이 위로 밀리게 되어, 전체결과는 바깥피부(outer skin)의 파상(undulating)외관이다. 결합성 격막이 이러한 외향력과 동일방향으로 움직이기 때문에, 이들은 지방이 진피 내로 돌출되는 것을 막는 저항력을 제공할 수 없다.

[0599] 셀룰라이트는 남성보다 여성에서 더 일반적이다. 셀룰라이트의 유병률은 여성인구에서 60% 내지 80% 사이로 추정되며, 위중도는 비만으로 악화되는 경향이 있다. 최근에, 공개된 연구는 생체내 자기공명영상에 의해서 셀룰라이트가 있는 여성이 셀룰라이트가 없는 여성 또는 남성보다 더 높은 백분율의 수직 섬유성 격막을 가짐을 보여주었다(Querleux 등,(2002) Skin Research and Technology, 8:118-124). 셀룰라이트는 엉덩이, 대퇴 및 상완에 매우 자주 발생한다. 예를 들어, 폐경전 여성은 피하에, 주로 셀룰라이트가 가장 흔한 둔부/대퇴부에, 지방이 축적되는 경향이 있다. 임상적으로, 셀룰라이트는 표피의 박화(thinning), 체액의 진피하 응집(agglomerations)을 초래하는 미세혈관계의 감소와 파괴, 및 지방조직의 진피하 응집을 포함하는 증상이 수반된다.

[0600] **b. 듀피트렌 질환**

[0601] 활성화가능한 기질-분해효소, 예컨대 본원에서 기술된 것들은 듀피트렌 증후군(또한 듀피트렌 구축으로도 불림)을 치료하는데 사용될 수 있다. 듀피트렌 구축증(또한 몰부스 듀피트렌(Morbus Dupuytren)으로 알려짐)은 손의 고정된 굴곡구축으로, 손가락이 손바닥 쪽으로 굽고 완전히 펼칠 수 없다. 유사병변이 때때로 발에서 발생한다. 손의 결합조직이 비정상적으로 두꺼워지고 섬유모세포 및 콜라겐, 특히 III형 콜라겐을 함유하는 결절의 존재가 수반된다. 콜라겐의 섬유대(fibrous cord) 사이에 종종 지방조직의 격막-유사 배열이 들어간다. 이들은 임상적으로 다양한 크기의 매트리스형 "덩어리(lumps)"로써 나타나고, 듀피트렌 질환에서 결절(nodule)로 불린다. 이로 인해 손가락이 휘고, 손가락, 특히 소지, 약지의 기능이 손상될 수 있다. 듀피트렌 질환은 남성에서 우세하게 발생한다. 일반적으로 중년과 노인, 북유럽 혈통자, 어떤 만성질환, 예컨대 당뇨, 알콜중독 및 흡연이 있는 자에게서 발견된다.

[0602] 듀피트렌 질환은 오랜 세월에 걸쳐 발생하는 지연성 진행성 질환으로 손가락의 중수수지(metacarpophalangeal, MP)와 근위지간(proximal interphalangeal, PIP) 관절에 고정된 굴곡기형을 야기한다. 소지, 약지에서 가장 자주 발병된다. 상기 질환은 세 단계를 거쳐 진행한다(Luck 등(1959) J. Bone Joint Surg., 41A:635-664). 초기 증식단계는 근섬유모세포로서 알려진 세포가 생기고 증식하기 시작하는, 수장근막(palmar fascia)내 결절형성을 특징으로 한다. 퇴행 또는 중기-질환 단계는 근섬유모세포증식 및 활성 III형 콜라겐 형성을 수반한다. 최종 또는 잔류기(residual phase)에서, 결절은 사라지고 무세포(acellular) 조직과 두꺼운 콜라겐 밴드가 남는다. I형 콜라겐에 대한 III형 콜라겐의 비율이 증가된다. 활성화가능한-기질분해효소로의 듀피트렌 질환의 치료는 전형적으로 중기-질환 및 잔류질환 단계에서이다.

[0603] **c. 페로니병**

[0604] 활성화가능한 기질-분해효소, 예컨대 본원에서 기술된 것들은 페로니병을 치료하는데 사용될 수 있다. 페로니병은 무려 1-4%나 되는 남성에서 발병하고, 음경의 연조직에서 섬유성 플라크 성장을 포함하는 결합조직 장애이다. 콜라겐은 페로니병에서 상기 플라크의 주된 성분이다. 구체적으로, 섬유화 과정은 음경해면체(penile corpora cavernosa)를 둘러싸는 섬유외피(fibrous envelope)인, 백색막(tunica albuginea)에서 발생한다. 페로니병과 관련된 통증과 기형은 해면체라 불리는, 2개의 발기대(erectile rods), 방광으로부터 소변이 흐르는 통로인 통로(요도), 및 음경의 피부외층으로부터 해면체를 분리하는 막(tunica)이 발견되는 음경의 신체구조와 관련된다. 페로니병을 나타내는 사람은 막(tunica)과 이러한 피부외층(본원에서 "진피하"로서 언급됨) 사이에 플라크 또는 반흔 조직의 형성을 가질 것이다. 상기 막의 반흔 또는 플라크 축적은 막의 탄력성 원인을 감소시키고, 따라서 발병부위에서는, 주위의 비발병부위와 동일한 정도로(적어도) 늘어나지 않을 것이다. 따라서, 발기한 음경은 종종 약간의 관련된 통증과 함께, 반흔 또는 플라크 축적 방향으로 휘어진다. 페로니병의 거의 최소한 소견에서, 환자는 약간의 성기능장애를 가진다. 더 중증인 경우에, 성교가 불가능하거나, 실질적으로 엄두도 못 낼 만큼(prohibitive) 상당히 고통스럽다.

[0605] 경험적인 증거는 남성인구 약 1%의 페로니병 발생률을 나타낸다. 상기 질환이 주로 중년남성에서 발생하나, 더 젊거나 나이든 남성도 걸릴 수 있다. 페니로니병을 가진 약 30%의 남성은 또한 신체의 다른 탄력조직, 예컨대 손 또는 발에서 섬유증(경화된 세포)이 생길 수 있다. 그러한 다른 상태의 일반적인 예는 손의 듀피트렌 구축증 및 발의 레더호스 섬유증을 포함한다.

[0606] **d. 레더호스 섬유증**

[0607] 활성화가능한 기질-분해효소, 예컨대 본원에서 기술된 것들은 레더호스 섬유증을 치료하는데 사용될 수 있다. 레더호스 섬유증은 섬유모세포 증식 및 콜라겐 침착으로 인한 섬유증이 발에 발생하는 점을 제외하고는, 듀피트렌 질환 및 페로니병과 유사한다. 레더호스 질환은 발의 발바닥 안쪽에 걸쳐서 발바닥 섬유화가 특징이며, 때때로 발바닥 섬유증으로써 언급된다.

[0608] **e. 관절경직**

[0609] 활성화가능한 기질-분해효소, 예컨대 본원에서 기술된 것들은 관절경직, 예를 들어, 오십견을 치료하는데 사용될 수 있다. 오십견(유착관절낭염(adhesive capsulitis))은 어깨에서 통증 및 운동소실 또는 경직을 특징으로 하는 관절낭의 만성 섬유화(fibrozing) 상태이다. 이는 일반인의 약 2%에서 발병한다. 오십견은 증가된 섬유모세포 기질 합성에 기인한다. 상기 합성은 사이토카인 및 성장인자의 과잉생산을 유발하는 과도한 염증반응에 의해 초래된다. 섬유모세포 및 근섬유모세포는 어깨의 낭(capsule)내에 콜라겐, 특히 I형 및 III형 콜라겐의 치밀한 기질을 축적한다. 이는 반흔성의 위축된 어깨낭을 유발하고, 관절경직을 초래한다.

[0610] 관절경직의 다른 예는 근골격 수술에서 기인한, 관절낭구축(capsular contracture), 유착관절낭염 및 관절섬유증(arthrofibrosis)에 의해 초래된 것들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 그러한 관절경직은 관절, 예를 들어 무릎, 어깨, 팔꿈치, 발목 및 골반부의 관절을 포함한, 관절에서 발생할 수 있다. 오십견처럼, 그러한 관절 질환은 증가된 기질 합성 및 반흔 형성에 의해 야기된다. 관절경직은 필연적으로 발병된 부위의 관절연골로 전달되는 비정상적으로 높은 힘을 야기할 수 있다. 시간이 지남에 따라, 이러한 힘은 퇴행성 관절질환 및 관절염 발생을 야기한다. 예를 들어, 관절섬유증 및 관절낭구축에서, 섬유모세포는 국소외상, 예컨대 관절탈구에 반응하여 과도한 양의 기질을 형성한다.

[0611] **f. 기존의 반흔**

[0612] 활성화가능한 기질-분해효소, 예컨대 본원에서 기술된 것들은 기존의 반흔을 치료하는데 사용될 수 있다. 콜라겐은 상처치유 과정과 자연노화 과정에서 특히 중요하고, 섬유모세포에 의해 생산된다. 그러나 어떤 경우, 과장된 치유반응은 엄청난 양의, 반흔조직이라고도 불리는, 치유조직(기저물질)의 생산을 유발할 수 있다. 예를 들어, 다양한 피부외상, 예컨대 화상, 수술, 감염, 상처 및 사고는 종종 콜라겐이 풍부한 섬유조직의 불규칙한 축적이 특징이다. 또한 종종 증가된 프로테오글리칸 함량이 있다. 손상되거나 파괴된 정상조직의 대체뿐만 아니라, 새 조직의 과도하고 흉한 침착이 치유과정 동안에 종종 생성된다. 과도한 콜라겐 축적은 콜라겐 합성과 콜라겐 분해간의 균형장애에 기인한다. 반흔 중에서, 예를 들어 힘줄의 만성 건병증 또는 반흔조직, 수술후 유착, 켈로이드, 비후성 반흔 및 함몰된 반흔이 포함된다.

[0613] **i. 수술후 유착**

[0614] 수술후 유착은 기관 또는 조직이 반흔형성을 통해 서로간 부착하는 것으로, 이는 심각한 임상 문제를 초래할 수 있다. 수술 또는 조직손상 후 어떠한 반흔조직의 형성은 정상이다. 그러나, 어떤 경우, 반흔조직은 손상부위를 과도증식하여 수술후 유착을 만들고, 이는 발병된 신체부분의 정상적인 이동성 및 기능을 제한하는 경향이 있다. 특히, 섬유모세포 증식 및 기질 합성은 그러한 연조직 손상후에 국소적으로 증가된다. 그다음 신체가 치유반응을 유도함으로써 조직복구를 시도할 때, 유착이 형성된다. 예를 들어, 상기 치유과정은 둘 이상의 다른 건강한 분리된 구조 사이에(예컨대 복부수술후 장의 루프들(loops) 사이) 발생할 수 있다. 대안적으로, 말초신경에 국소외상 후, 섬유 유착이 형성되고, 정상운동 동안에 심한 통증을 유발할 수 있다.

[0615] **ii. 켈로이드**

[0616] 켈로이드는 가장 일반적으로 외상후, 진피 및 인접한 피하조직내에 발생하는 과증식 덩이(hyperplastic masses)를 함유한 결합조직의 반흔이다. 켈로이드는 일반적으로 분홍 또는 적색 내지 암갈색으로 달라질 수 있는 섬유결절(fibrous nodules)이다. 켈로이드는 콜라겐의 과도증식의 결과로써 반흔조직에서 형성되고, 이는 상처복구에 참여한다. 켈로이드 부위는 국소피부 섬유모세포가 국소자극에 반응하여 격렬한 과형성(hyperplasia) 및 증식을 겪을 때 생성된다. 생성된 부위는 원래의 반흔보다 훨씬 더 큰 덩어리(lump)를 유발할 수 있다. 상처 또는 다른 외상의 결과로써 발생할 뿐만 아니라, 켈로이드는 또한 피어싱, 뾰루지, 스크래치, 심각한 여드름, 수두 반흔형성, 상처부위에 감염, 한 부위에 반복된 외상 또는 상처봉합 동안에 과도한 피부긴장으로부터 형성될 수 있다.

[0617] **iii. 비후성 반흔**

[0618] 비후성 반흔은 상처부위에서 생성되는 높은(raised) 반흔이다. 이들은 일반적으로 원래 상처의 경계 이상으로 자라지 않는다. 켈로이드 반흔처럼, 비후성 반흔은 신체가 콜라겐을 과다생산한 결과이다.

[0619] **iv. 함몰된 반흔**

[0620] 함몰된 반흔은 일반적으로 염증성 사건에서 기인하고, 피부수축이 특징이며, 미용적으로 불쾌하고 영구적인 반흔을 남긴다. 가장 일반적인 예는 염증성 여드름 후에 발생하는 반흔형성이다. 상기 함몰은 상처치유의 정상적인 결과로서 발생하며, 함몰을 초래하는 반흔조직은 섬유모세포 증식 및 대사에서 기인한 콜라겐으로 대부분 구성된다.

[0621] **g. 피부경화증(Scleroderma)**

[0622] 활성화가능한 기질-분해효소, 예컨대 본원에서 기술된 것들은 피부경화증을 치료하는데 사용될 수 있다. 피부경화증은 콜라겐 비후(thickening)가 특징이다. 상기 질환의 더 일반적인 형태인 국소 피부경화증은 피부, 대개는 단지 몇 군데에서, 및 때때로 얼굴에서만 발병한다. 때때로 CREST 증후군으로 언급된다. 증상은 피부의 경화 및 관련된 반흔형성을 포함한다. 상기 피부는 또한 붉거나 비늘로 덮인(scaly) 것 같으며, 혈관이 더 잘 보일 수 있다. 더 심각한 경우, 피부경화증은 혈관 및 내부 장기에도 영향을 줄 수 있다. 광범위 피부경화증(Diffuse scleroderma)은 글골격, 폐, 위장관, 신장 및 기타 합병증으로 인한, 심장, 신장, 폐 또는 장 손상의 결과로써 치명적일 수 있다.

[0623] 상기 상태는 탄력성 소실을 초래하는 콜라겐 축적(buildup)이 특징이다. 콜라겐 과다생산은 T 세포의 축적, 및 섬유모세포로부터 콜라겐 침착을 자극하는 사이토카인 및 다른 단백질의 생산을 유발하는, 자가면역 기능장애에 기인한다.

[0624] **h. 림프부종(Lymphedema)**

[0625] 활성화가능한 기질-분해효소, 예컨대 본원에서 기술된 것들은 림프부종을 치료하는데 사용될 수 있다. 림프부종은 팔과 다리에 부종을 초래하는 림프액의 축적이다. 림프부종은 예를 들어, 림프선 섬유증(lymphostatic fibrosis), 경화(sclerosis) 및 유두종(papillomas)(양성 피부종양)과 같은 피부변화와 부종을 포함하도록 진행할 수 있다. 림프부종과 관련된 조직변화는 결합조직 세포, 예컨대 섬유모세포의 증식, 콜라겐 섬유의 생산, 지방축적 증가 및 섬유증 변화를 포함한다. 이러한 변화는 처음에 하지(lower extremities), 즉 손가락 및 발가락에서 발생한다. 림프부종은 사지의 확장정도에 기초하여 확인될 수 있다. 예를 들어, 림프부종을 평가하는 하나의 방법은 관련된 및 관련되지 않은 사지의 네가지 비교점간에 2-cm 또는 3-cm 차이 확인에 기초한다.

[0626] **i. 교원성 대장염**

[0627] 활성화가능한 기질-분해효소, 예컨대 본원에서 기술된 것들은 교원성 대장염을 치료하는데 사용될 수 있다. 교원성 대장염은 처음에 만성 수성설사로써 서술되었다(Lindstrom 등 (1976) Pathol. Eur., 11:87-89). 교원성 대장염은 점막 섬유모세포(fibroblasts)에 의한 콜라겐 생산과 콜라겐 분해 사이의 불균형에 의할 것 같은, 콜라겐 침착이 특징이다. 이는 분비성 설사를 유발한다. 교원성 대장염의 발생률은 원발성 담즙성 경화(primary biliary cirrhosis)와 유사하다. 상기 질환은 100,000당 1.8의 연간 발생률 및 100,000당 15.7의 유병률을 가지며, 이는 원발성 담즙성 경화(100,000당 12.8)와 유사하고, 궤양성 대장염(100,000당 234), 크론병(100,000당 146) 또는 셀리악병(celiac disease)(100,000당 5)보다는 낮다. 만성설사 환자에서, 약 0.3 내지 5%는 교원성 대장염을 가진다. 교원성 대장염은 섬유모세포의 증식을 자주하여 콜라겐 축적을 증가시키는, 사이토카인 및 다른 인자들의 생산 증가를 유발하는 염증성 질환이다.

[0628] **2. 척수병리(Spinal Pathologies)**

[0629] ECM 또는 ECM 관련 질환은 또한 본원의 방법을 이용하여 치료될 수 있는, 전형적으로 추간판탈출(herniated disc) 또는 추간판팽윤(bulging discs)로써 언급되는, 척수병리를 포함한다. 이들은 돌출 및 탈출추간판을 포함한다. 돌출추간판은 무손상이나, 돌출된 것이다. 탈출추간판에서, 섬유 래퍼(wrapper)가 찢기고, 수핵(nucleus pulposus, NP)이 흘러나오지만, 여전히 추간판에 연결되어 있다. NP는 탈출증(herniation)의 원인이 아니나, NP는 신경을 압박하여 통증을 초래하는데 기여한다. NP는 히알루론산, 연골세포(chondrocytes), 아교원섬유(콜라겐 fibrils) 및 물을 끌어들이는 히알루론 장쇄를 가지는 프로테오글리칸 아글리칸(아글리칸s)을 함유한다. 각각의 히알루론 사슬에 콘드로이틴 설페이트 및 황산 케라탄의 측쇄가 부착된다.

[0630] 추간판탈출은 화학적수핵용해(chemonucleolytic) 약물, 예컨대 카이모파파인 및 콜라게나제를 가지고, 전형적으로 상기 약물을 추간판 내로 국소도입함으로써 치료되어 왔다. 화학적수핵용해 약물은 NP의 하나 이상의 성분을

분해함으로써, 압력을 완화한다. 화학적수핵용해술은 돌출 및 탈출 추간판에 효과적이다. 화학적수핵용해술은 요추(하부 척추) 및 경추(상부 척추) 헤르니아를 치료하는데 사용되어 왔다. 본원의 방법을 위하여, NP의 구성 요소를 분해하고 조건적으로 활성화되는 임의의 효소가 투여될 수 있다. 이러한 효소는 카텝신 L을 포함한다. 추가로, 조건적으로 활성화가능하지 않는 임의의 히알루로니다아제, 콜라게나제, 콘드로이티나제가 그렇게 되도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 본원에서 기술된 바와 같이, 변형된 MMPs, 예컨대 본원에 기술된 바와 같이 변형된 MMP-1을 포함하는 온도민감성 효소가 본원의 방법에서 채택될 수 있다.

[0631] **J. 실시예**

[0632] 다음의 예들은 예증 목적만을 위하여 포함된 것으로 발명의 범위를 제한하고자 함은 아니다.

[0633] **실시예 1**

[0634] **활성화된 재조합 카텝신-L의 제조**

[0635] 히스티딘(His)-표지된 정제 재조합 인간 카텝신-L을 R&D 시스템스(Minneapolis, MN. Cat# 952-CY)로부터 구입하여 50mM 아세테이트, pH 4.0, 100mM NaCl에서 0.9mg/mL 농도로 제형화하였다. 500㎕씩 분액하여 사용할 때까지 -80℃에서 보관하였다.

[0636] 사용전에 보관된 분액의 농축 및 완충액-교환을 수행하였다. 요약하면, 0.9mg/mL의 카텝신-L 2mL을 얼음위에서 녹이고, 30KDa 차단(cut-off)의 4마이크로컨 원심분리용 필터 막 튜브(Millipore; Bedford, MA, Cat#42410)로 옮겼다. 마이크로컨 튜브를 9000rpm에서 5분 동안 회전시켜 최종부피 50㎕를 얻었다. 냉각된 농축완충액 450㎕(100mM Na-포메이트(Formate) pH 4, 100mM NaCl, 5mM DTT, 10mM EDTA)를 각각의 마이크론 튜브에 첨가하였다. 과정중에 5mM DTT의 첨가는 카텝신-L을 SDS-PAGE로 측정되는 대략 36KDa의 단쇄 단백질로 전환시킨다. 농축 및 완충액-교환 단계는 억제성 10-16KDa 프로-펩티드를 제거한다. 게다가, 농축 및 완충액-교환 동안에 첨가된 DTT와 EDTA는 카텝신-L의 단백질 가수분해를 최소화한다. 원심분리 과정을 3회 반복하였다. 카텝신-L은 온도에 민감하므로 분해를 최소화하고자 튜브 및 농축용액을 냉각시켰다. 최종회전 후에 마이크로컨 튜브를 뒤집고, 5000rpm에서 5분간 원심분리하여 액체를 농축(retentate)컵에 수확하였다. 회수된 최종부피는 400㎕로, 5배 농축되었다. 농축된 카텝신-L을 67㎕ 부피로 분액하였고, 이는 대략 300㎍의 활성화된 효소를 함유하였다. 분액을 -80℃에 보관하고, 사용전에 얼음위에서 녹였다.

[0637] 사용전에, pH 5에서 하나의 분액을 MES 완충용액(2-(N-모르폴리노)에탄설폰산) 3mL에 첨가함으로써 카텝신-L을 최적 pH 5에서 제형화하여, 최종농도 100㎍/mL의 활성화된 카텝신-L을 얻었다. 대조군으로서, 상기 효소가 최소한으로 활성인 pH 7.4에서 카텝신-L을 HEPES 완충액으로 제형화하였다.

[0638] **실시예 2**

[0639] **히드록시프롤린 분석**

[0640] 카텝신-L로 관류한 이후에 피부시료에서 콜라겐 함량 변화를 측정하기 위해 히드록시프롤린 분석을 이용하였다. 다른 단백질의 히드록시프롤린 함량은 미미한 반면, 콜라겐은 히드록시프롤린을 약 8% 농도로 함유한다(TV. Burjanadze, 콜라겐 열안정성과 관련한 히드록시프롤린의 함량 및 위치. Biopolymers 18:4931-4938(2002)). 히드록시프롤린(HP) 분석은 Reddy 및 Enwemeka의 방법(Clinical Biochemistry 29:225-229(1996))을 변형하여 사용하였다.

[0641] 특히, 표준 서모사이클러(thermocycler)(Eppenforf Mastercycler, Westbury, NY)에서 8-웰 0.2mL 스트립 튜브(Brandtech, Essex, CT)내에서 반응의 완료를 위해 시약의 부피를 변경하였다. 가수분해, 산성화 및 에를리히 시약(Ehrlich's reagent)으로 검출을 포함한 모든 단계를 0.2mL 튜브에서 수행하였다. 모든 화학물질을 시그마(St. Louis, MO)에서 구입하였다. 요약하면, 관류실험으로부터의 관류액 시료를 5배 부피의 200proof 에탄올로 침전시킴으로써 추출하고 원심분리하였다. 수확된 관류액의 부피는 1mL 또는 200㎕ 피펫을 이용하여 측정하였다. 라벨을 붙인 15mL 코니칼 원심분리용 튜브로 관류액을 옮겼다. 에탄올 관류액 혼합물을 에펜도르프 스윙잉 버킷 원심분리기에서 3000rpm으로 10분 동안 원심분리하기 전에 -80℃ 냉동고에서 30분간 보관하였다. 원심분리 후에, 펠렛의 크기에 따라 침전물을 2N NaOH 150-400㎕에 용해하였다. 상청액을 동결건조기에서 건조시키고, 2N NaOH 150-200㎕에 용해하였다. NaOH에서 용해한 후에, 시료를 튜브당 200㎕ 이하의 부피로 8-웰 스트립 튜브로 옮기고, 콜라겐의 완전한 가수분해 및 히드록시프롤린의 방출을 위하여 서모사이클러에서 99℃로 12시간 동안 가수분해하였다. 시료를 진한 HCl(가수분해된 시료 25㎕당 HCl 5.2㎕)으로 산성화시켰다. 히드록시프롤

린의 산화를 완료하기 위해 클로라민-T(Sigma; Cat# C9887) 60㎕를 동일부피의 산성화 가수분해물에 첨가하였다. 완전히 산화된 후에, 에를리히 시약(Sigma, Saint Louis, MO, Cat# 39070(Fluka)) 120㎕를 첨가하고 65℃에서 25분간 배양한 결과, 자색으로 변하였다. 색상강도는 관류액에서 방출된 콜라겐에서 유래한 히드록시프롤린의 양에 좌우된다. Spectramax 2E 플레이트 리더(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)로 550nm의 가시범위에서 시료를 측정하였다. 정제된 히드록시프롤린 용액(Sigma, Saint Louis, MO, Cat# H54409)을 이용하여 검정곡선을 작성하고, 피부시료 중의 히드록시프롤린 함량을 검정곡선으로부터 결정하였다.

[0642] **실시예 3**

[0643] **생체외 랫트 피부외식편에 활성화된 카텝신-L의 관류에 의한 콜라겐 분해**

[0644] 2% 이소플루오란으로 마취한 3개월령 수컷 Sprague-Dawley 랫트(Harlan Sprague Dawley, Indianapolis, IN)의 등외측쪽 부위로부터 피부외식편(explants)(2cm x 2cm)을 수술로 제거하였다. 외식편을 100mm 페트리디쉬에 붙인 스티로폼 패드에 바늘로 고정하고, 온열패드(heating pad)로 37℃를 유지하였다. 주입펌프(Thermo Orion, model M361, Boston, MA)를 이용하여, pH 5 MES 완충액(2-(N-모르폴리노)에탄설폰산) 및 2500유닛/mL rHuPH20(rHuPH20 Halozyme internal manufacturing lot# 056-100; 비활성도(specific activity):124,000U/mL 및 단백질함량 1.05mg/mL)을 함유한 용액 6mL을 외식편의 진피층으로 삽입된 27-게이지 버터플라이 니들을 거쳐 피부외식편을 통하여 35분간 먼저 관류하였다. 산성 관류를 완료한 후에, pH 5 MES 완충액 내 활성화된 카텝신-L, 또는 pH 7.4 HEPES 완충액 내 대조군 카텝신-L 100㎍/mL과 함께 또는 없이 피부외식편을 약 30분간 관류하였다. 관류 전과정 동안 5-10분의 시간 간격으로 200㎕ 마이크로피펫으로 흡입(aspiration)하고 그 내용물을 1.5mL 에펜도르프 튜브에 수확함으로써 분획을 수확하였다. 실시예 2에서 기술된 바와 같이 히드록시프롤린(GP) 분석을 수행할 때까지 분획을 에펜도르프 튜브에 모으고 재빨리 동결시켰다.

[0645] 3개의 다른 실험들의 결과는 최적 pH 5에서 활성화된 카텝신-L로 관류된 시료에서만 HP수준이 유의적으로 증가되었음을 보여준다. 평균(n=3) HP 수준은 약 6분에서 관류액의 1㎍/mL 미만으로부터 약 30분에서 관류액의 30㎍/mL 초과로 증가되었다. pH 5 MES 완충액만; pH 7.4 HEPES 완충액만; 및 pH 7.4 대조군 카텝신-L을 주입한 관류액에서는 HP가 전혀 없거나 거의 없는 것으로 측정되었다.

[0646] **실시예 4**

[0647] **생체외 돼지 피부외식편에 활성화된 카텝신-L의 관류에 의한 콜라겐 분해**

[0648] 3개월령 암컷 Yorkshire 돼지(S and S Farm, Ramona, CA)를 하룻밤(overnight) 동안 절식시키고 케타민(20mg/kg)/자일라진(2mg/kg) 및 아트로핀(0.04mg/kg)을 근육내 주사하여 마취하였다. 그다음 동물에 삽관하고, 산소(Airgas, San Diego, CA) 중 2% 흡입 이소플루오란(Baxter, Deerfield, IL)으로 마취를 유지하였다. 전체 피부외식편(5cm x 5cm)을 동물의 등으로부터 수술로 제거하여 4℃에서 인산염완충식염수(PBS)에 놓고, 절제한 후 2시간 이내에 사용하였다. 돼지 피부외식편을 pH 5 MES 완충액 또는 PH20 부재의 카텝신-L 100㎍/ml를 함유한 pH 5 MES 완충액으로 관류한 점을 제외하고, 실시예 3에서 기술한 바와 같이 외식편의 관류 및 히드록시프롤린 분석을 기본적으로 수행하였다. 초기에, 외식편을 pH 5 MES 완충액 6mL로 약 30분간 관류하고, 분획을 매 5-10분마다 수확하였다. 그 후에, 외식편을 카텝신-L 100㎍/ml를 함유한 pH5 MES 완충액 3mL 또는 대조군으로서 완충액 단독으로 외식편을 관류하고 약 25분간 매 5분마다 수확하였다. HP 분석은 카텝신-L로 관류한 시료에서 시간-의존적인 HP 수준의 증가를 보였다. 카텝신-L이 부재한 pH 5 MES 완충액으로 관류한 시료에서는 HP가 검출되지 않았다. 15분에서 최고 수준의 HP가 측정되었다. 25분에서 측정된 HP 수준은 15분에서 측정된 HP 수준과 유사하였다.

[0649] **실시예 5**

[0650] **돼지 외식편에 활성화된 카텝신-L의 관류에 의한**

[0651] **피하 공간에서 섬유성 격막의 감소**

[0652] 실시예 4에서 기술한 바와 같이 2500유닛/mL rHuPH20를 함유하는 pH 5 MES 완충액으로 돼지 피부외식편을 분당 0.17mL 속도로 30분간의 관류를 기본적으로 진행한 다음, rHuPH20 부재 100㎍/ml 카텝신-L의 pH 5 MES 완충액 3mL로 0.12mL/분 속도로 25분간 관류하였다. 카텝신-L의 주입이후에, 외식편을 작은 조각으로 자르고, 4% 완충 포르말린으로 하룻밤 동안 고정하였다. 미처리 돼지 외식편 대조군도 유사하게 진행하였다. 조직을 PBS로 세척하고, 단계별 에탄올 및 크실렌 용액으로 탈수하고, 파라핀으로 포매하였다. 블록을 4㎛ 박편으로 절단하고 현미경 슬라이드로 옮겨서 콜라겐의 가시화를 위해 마센트리크롬 염색(Masson's Trichrome staining)을 하였다.

간단히, 절편을 탈파라핀화하고, 증류수로 탈수시키고, 매염제 Bouin's 용액(Sigma, Cat #HT10-132)으로 56℃에서 15분 내지 30분 동안 처리하였다. 절편을 냉각시키고 황색이 사라질 때까지 유수(running water)로 세척하고 증류수로 씻어냈다. 그다음 절편을 Weigert's Iron 헤마톡실린 작용액(Sigma Cat # HT107 and HT109)으로 5분간 염색하고, 유수로 10분간 세척하였다. 절편을 탈이온화수로 5분간 씻어내고, Biebrich Scarlet-Acid Fuchsin(Sigma, Cat # HT151)에 5분간 놓아두었다. 절편을 작용 인텅스텐/인몰리부덴 산용액(Working Phosphotungstic/ Phosphomolybdic Acid solution; Sigma Cat # HT152 및 HT153)으로 옮기고, 최종적으로 아닐린블루(Aniline Blue) 용액(Sigma Cat # HT154)으로 5분간 염색하고 1% 아세트산으로 2분간 분화시켰다. 절편을 증류수로 씻어내고, 95% 알콜 및 무수알콜로 탈수하고, 2변화를 갖는 크실렌내에서 투명화하였다. 절편을 봉입하고 니콘 도립현미경으로 관찰하였다. SPOT 어드밴스 이미징 프로그램을 포함한 카메라 스캐너가 연결된 니콘 형광현미경(Diagnostic Instrument Inc., Sterling Heights, MI)으로 20x 오브젝티브를 이용하여 이미지를 얻었다.

[0653] 피하조직(hypodermis)은 주로 지방조직을 함유한다. 콜라겐 섬유성 격막으로 만들어진 치밀한 결합조직 스트랜드는 진피 깊은 곳에서 피하조직으로 확장되고 밑에 있는(underlying) 구조에 피부를 고정시킨다. 조직학 결과는 지방세포 챔버(chambers)를 분리하는 섬유성 격막이 미처리 시료의 피하조직 도처에서 보이고 있음을 나타내고 있다. pH 5 MES 완충액 중의 카텝신-L을 처리한 후에, 콜라겐 섬유성 격막의 수는 미처리 시료에서보다도 실질적으로 더 적었으며, 이는 카텝신-L의 처리가 피하조직내 콜라겐 네트워크 조직을 크게 변화시킴을 의미한다.

[0654] **실시예 6**

[0655] **A. 살아있는 마취된 랫트의 피부에서의 콜라겐 분해**

[0656] 관류실험을 2% 이소플루오란 마취하에 3개월령 수컷 Sprague-Dawley 랫트(Harlan Sprague-Dawley, Inc. Indianapolis, IN)에서 수행하였다. 관류실험은 pH 5에서 카텝신-L과 특이성을 위한 대조군으로서 pH 7.4에서 HEPES 완충액을 이용하여 수행하였다. 요약하면, 주입펌프를 이용하여, 25mM pH 5 MES 완충액 또는 25mM pH 7.4 HEPES 완충액, 및 rHuPH20 2500유닛/ml(Halozyme internal manufacturing lot# 056-100, 비활성도 124,000U/mL, 단백질 함량 1.05mg/mL)를 함유하는 용액 약 15mL을 피부의 진피층으로 삽입된 27-게이지 버터플라이 니들을 이용하여 꼬리피부를 통하여 약 60분간 최초 관류하였다. 그 후에 카텝신-L 또는 완충액 대조군을 함유한 용액 3mL을 25분간 관류하였다. 관류용액을 함유한 Cat-L은 최적 pH 5의 5mM MES에서 또는 대조군 pH 7.4의 20mM HEPES에서 활성화된 Cat-L 100㎍/mL을 함유하였다. pH 5 완충액의 이온강도를 25mM로부터 5mM로 낮추어 국소조직 환경에 의한 pH의 중화를 용이하고, 이에 의해 활성효소의 확산을 제한하였다. pH 7.4에서 HEPES 완충액내 Cat-L의 경우에는, pH 4에서 이온강도가 큰 완충액내 활성화되고, 제형화된, 첨가된 Cat-L이 HEPES 완충액(pH 7.4)의 pH를 실질적으로 변화시키지 않도록 하기 위해 적어도 20mM의 이온강도를 유지하였다. Cat-L을 첨가한 결과, 용액의 pH가 확실히 pH 7.4에 근접한지를 확인하기 위해 20mM pH 7.4 HEPES에 첨가된 Cat-L의 소분액을 pH 시험지로 확인하였다. 관류에 사용된 완충액 대조군 용액은 효소가 첨가되지 않은 5mM pH 5 MES 또는 20mM pH 7.4 HEPES이었다. 일정시간 간격으로, 즉 초기 관류 동안 24분, 40분, 60분에서와, Cat-L로 관류 동안 8분, 25분에서 꼬리피부로부터 관류액 분획을 수확하였다. 에펜도르프 튜브에 분획을 모으고 추가 효소작용을 방지하기 위해 재빨리 동결시켰다. 실시예 2에서 기술한 바와 같이 히드록시프롤린 분석을 수행하였다. 그 결과는 HP가 활성화된 카텝신-L로 관류된 시료에서만 측정될 수 있음을 보여준다. HP의 최고 수준은 25분 관류액 시료에서 측정되었다. pH 5 MES 완충액 단독으로, 또는 pH 7.4 HEPES 완충액 단독으로, 또는 pH 7.4 HEPES 완충액 중의 카텝신-L로 관류된 시료에서는 HP가 검출되지 않았다.

[0657] **B. 카텝신-L 처리는 시험관내에서 콜라겐의 pH-의존적인 분해를 유도한다**

[0658] 카텝신 B, D, L, S 와 박테리아 콜라게나제의 랫트 콜라겐 분해를 pH 5.0과 pH 8.0에서 평가하였다. 카텝신 B, D, L 및 S는 R&D 시스템스에서 구입하고, 각각의 효소들을 효소 제조사의 각각의 설명서에 기반하여 활성화시켰다. 박테리아 콜라게나제는 시그마 케미칼스로부터 구입하였고, 활성화를 요구하지 않는다. 가용성 랫트 꼬리 콜라겐 I형을 제조사의 특정한 완충액에서 또는 트리스 pH 8.0 완충식염수에서 활성화된 카텝신 B, D, L 또는 S, 또는 박테리아 콜라게나제와 배양하여 37℃에서 1시간 동안 소화시킨 후, SDS-PAGE 겔 및 쿠마시블루 염색을 수행하였다. 다른 카텝신들도 pH 5가 아닌 제조사의 특정 pH 및 완충액에서 측정하였다. 그 결과는 카텝신-L이 pH 5.0에서는 활성이나, pH 8.0에서는 불활성인 유일한 효소였음을 보여주고 있다. 카텝신 B, D 및 S는 제조사의 특정 pH 5.0에서 랫트 콜라겐을 다소 분해하고 pH 8.0에서는 랫트 콜라겐을 분해하지 않는 반면, 박테리아 콜라게나제는 pH 5.0과 pH 8.0 둘 다에서 랫트 콜라겐을 분해하였음을 보여주었다.

[0659] **실시예 7**

[0660] **A. 살아있는 랫트 피부의 산성화 이후 중성으로의 복귀**

[0661] 묽은 수성 산용액을 피부간질(interstitium)으로 주사할 때, 간질의 유의한 완충능 때문에 pH 변화는 일시적이고, 피부의 중성 pH는 빠르게 회복된다. 페놀레드를 간질 pH의 가시적인 지표로서 사용하였다. 페놀레드의 나트륨염은 중성으로부터 산성 pH값으로의 변화를 확인하기 위해 세포배양 배지에서 널리 이용되고 있다. 페놀레드 용액은 pH 6.4 이하에서는 황색, pH 7.0에서는 오렌지색, pH 7.4 이상에서는 적색, pH 7.8에서는 자색이다.

[0662] 3개월령 Sprague-Dawley 랫트(Harlan Sprague Dawley, Indianapolis, IN)를 2% 이소플루오란 마취하 유지시켰다. 페놀레드 염색제를 쉽게 볼 수 있도록 피부를 면도하였다. rHuPH20 500U/ml을 함유한 25mM pH 5 MES 완충액 2-2.5mL을 진피층으로 삽입된 27-게이지 버터플라이 니들을 거쳐 꼬리피부 안으로 관류하였다. 다음은 10mM, 25mM, 50mM 및 100mM pH 5 MES 완충액내 0.05% 페놀레드(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Cat# P0290) 1-1.5mL 용액이었다. MES(2-(N-모르폴리노)에탄설폰산(C16H13NO4A))는 195.2의 분자량을 가진다. rHuPH20는 페놀레드 용액에 포함되지 않았다. 마이크로칼리퍼를 이용하여 2차원으로 다른 시간대에서 페놀레드 영역(front)을 측정하고, 다음의 공식을 이용하여 면적을 계산하였다: 면적=(D1xD2)xπ/4. 색상의 변화를 관찰하고, 중성으로 복귀되는 시간을 기록하였다. 표 4A는 중성으로 복귀되는 평균시간(분)을 요약하고, 중성으로의 복귀가 완충액의 이온강도에 의해 조절될 수 있음을 나타내는 결과이다.

[0663] **[표 4A] 중성으로의 평균시간**

[0664]

mM id MES내 완충액 세기 용액	페놀레드 초기면적	5분후 감소%	10분후 감소%	15분후 감소%	20분후 감소%	중성으로의 평균시간 (분)
10; n=3	80	71	86	98	-	10
25; n=3	123	59	78	91	-	10
50; n=2	115	38	100	100	-	10
100; n=2	191	15	38	55	71	20

[0665] **B. 마우스 피부의 산성화 이후에 중성으로의 복귀**

[0666] 중성으로 복귀시간 및 그 후의 카텝신-L의 불활성화는 주입된 완충액의 강도에 좌우된다. 누드마우스에서 완충액 세기(10-100mM MES)를 증가시키면서 pH 5.0에서 페놀레드 지시약을 이용하여 중화 복귀시간을 측정함으로써 간질의 고유 완충능을 평가하였다. 마취된 누드마우스에 페놀레드를 함유한 pH 5 MES 완충액(10mM 내지 100mM) 0.125mL을 주사하였다. 진피에서 페놀레드 중화시간을 가시적으로 측정하였다. 그 결과를 하기 표 4B에 도시하였다.

[0667] **[표 4B] 마우스 피부에서 간질 완충용량 측정**

[0668]

완충액	이온강도 (mM)	pH	중화로의 시간 (분)	SD
포스페이트	10	7.4	0	-
MES	10	5.0	0	-
MES	25	5.0	0	-
MES	50	5.0	7.3	1.25
MES	100	5.0	7.8	2.1

SD: 표준편차

[0669] 따라서, 완충액 세기를 증가시키면서(10-100mM pH 5.0 MES) pH 지시약을 진피 내로 주입함으로써, 1-20분/100mm^2 주입으로부터 산성의 일시적이고(temporal)-공간적인(spatial) 세포외 환경이 얻어질 수 있음이 밝혀졌다.

[0670] **실시예 8**

[0671] **재조합 인간 간 카텝신-L의 제작**

[0672] 인간 Cat-L cDNA 서열번호:9(서열번호:10에 기재된 뉴클레오티드 서열에 의해 코드화) 및 Cat-L-His cDNA 서열번호:12(서열번호:13에 기재된 뉴클레오티드 서열에 의해 코드화)를 인간 신장 프로카텝신-L cDNA의 공개된 서열 데이터에 따라 설계된 프라이머를 이용하여 인간 간 cDNA(Clonetech QUICK-Clone cDNA 637205)로부터 PCR 증폭하였다. 5'NheI 및 3'BamHI 제한효소 절단부위를 PCR 프라이머 합성을 위한 부분으로서 첨가하였다. 증폭에

사용한 프라이머는 표 5에 기재되어 있다.

[0673] **[표 5] 프라이머**

	프라이머	서열	서열 번호	Tm	길이	매치 길이
인간 Cat-L	5'	5'-AAGGCCGCTAGCCACCATGGATCC TACACTCATCCTTGCTGC-3'	16	64°C	42 mer	22
	3' (2개의 정지코돈 함유)	5'-GAGCACGGATCCTCATCACACAGT GGGGTAGCTGG-3'	17	65°C	35 mer	20
Cat-L-His	5'	5'-AAGGCCGCTAGCCACCATGGATCC TACACTCATCCTTGCTGC-3'	16	64°C	42 mer	22
	3' (6x His 태그 함유)	5'-CCTGCCGGATCCTCAATGATGATGA TGATGATGCACAGTGGGGTAGCTG-3'	18	57°C	49 mer	16

[0674]

[0675] 두 cDNA 기반의 구축물은 공통코작서열(consensus Kozak sequence)을 형성하도록 단일염기가 변이된 천연 Cat-L 분비성 리더 펩티드(native Cat-L secretory leader peptide)의 두번째 아미노산을 가지고 있기 때문에, 두번째 아미노산이 N에서 D로 변경된다(서열번호:9 및 12에 기재된 바와 같음). 표준 아가로스 겔 전기영동 및 DNA 서열 분석으로 클론의 정체를 확인하였다.

[0676] 클로닝을 위해 생성된 증폭된 산물을 HZ24(b/s) 발현벡터 내로 도입하였다. 발현벡터는 엔세파로미오카디티스(encephalomyocarditis) 바이러스로부터 내부 리보솜성 부착부위(internal ribosomal entry site, IRES)에 의해 분리되는 카텝신-L 단백질 및 뮤린 DHFR 유전자 둘다의 발현을 위한 CMV-기반 바이-시스트로닉(bi-cistronic) 카세트이다. 상기 HZ24-Cat-L 발현벡터의 생성 서열은 서열번호:11에 기재되어 있다. HZ24-Cat-L-His 발현벡터의 서열은 서열번호:14에 기재되어 있다.

[0677] Cat-L 및 Cat-L-His 발현 플라스미드 모두를 Genejuice 트랜스펙션 시약(EMD Biosciences, San Diego, CA, cat# 70967)을 이용하여 CHO-S 세포(무혈청 현탁배양에 적응된 CHO-K1 세포, Invitrogen, Carlsbad, CA, cat# 11619-012) 내로 트랜스펙션으로 도입하였다. 상기 발현 플라스미드를 또한 화학적으로 규명된(chemically defined), 동물산물-부재(free)인 배지(Invitrogen, Cat #10743-029)에서 현탁배양으로 성장하도록 적응된 DG44 CHO 세포(Dr. Lawrence Chasin, Columbia University로부터 라이센스에 의해 확보)내에 전기천공(electroporation)으로 도입하였다. 전기천공을 위해, 100 μg 초과의 ClaI 선형화(linearized) 플라스미드를 각각의 플라스미드의 각각의 전기천공을 위해 사용하였다. 350볼트 정전압에서, 전기천공당 20백만개의 DG44 CHO 세포를 트랜스펙션하였다. 전기천공 완충액은 2X HeBS(pH 7.0 40mM HEPES; 274mM NaCl; 10mM KCl; 1.4mM Na_2HPO_4; 12mM 덱스트로즈)를 함유하였다. DHFR 플라스미드를 보유한 세포들을 선별하기 위하여 나트륨 하이포크산틴 및 티미딘 부재의 표준 CD-CHO 배지(Invitrogen #12610-010)에서 전기천공 72시간 후에 한계희석법으로 트랜스펙션된 세포를 클론하였다. 나트륨 하이포크산틴 및 티미딘 부재에서 성장하는 선별된 클론들을 메토트렉세이트를 이용한 증폭으로 추가 서브-클론하여 삽입 카피수를 증가시켰다. Mock 트랜스펙션이 음성대조군으로서 제공되었다.

[0678] 트랜스펙션 72시간 후에 상청액을 수확하고, 1500rpm에서 5분 동안 회전시켰다. His-Cat-L, Cat-L 및 mock으로 트랜스펙션된 CHO-S와 CHO-DG44 세포로부터의 세포부재 상청액을 10kDa 차단 마이크론 원심분리 농축기(Millipore; Bedford, MA. Cat# 42407)에 적용하고, 4℃에서 12000rpm으로 원심분리하여 약 10배 농축하였다. 조직배양 상청액 내로 분비된 재조합 인간 카텝신-L을 capture ELISA(Calbiochem 카텝신-L ELISA Kit #QIA94), 실시예 10에서 기술된 바와 같이 단일클론 Mab 33/1(Bender MedSystems, Burlingame, CA)을 이용한 웨스턴블롯(Western Blot) 분석, 및 실시예 9에서 기술된 바와 같이 효소활성을 위해 형광펩티드 기질(Z-L-R-AMC)을 이용

하여 스크리닝하였다.

[0679] **실시예 9**

[0680] **형광생성 펩티드 기질을 이용한 카텝신-L의 효소활성 측정**

[0681] 카텝신-L의 효소활성은 Z-Leu-Arg-AMC(Z=:N-카르보벤질옥시; AMC: 7-아미노-4-메틸 쿠마린, R&D Systems, Minneapolis, MN, Cat# ES008)로 명명된 상업적으로 입수가능한 형광생성 기질을 이용하여 측정하였다. 상기 펩티드 기질은 자신의 아미노기와 Arg 잔기의 카르복실기 사이에 형성되는 아미드결합에 의해 소광되는(quenched) 고형광의 7-아미노-4-메틸 쿠마린 그룹(AMC)을 함유한다. 활성화된 카텝신-L은 상기 아미드결합을 절단하여 방출된 형광의 증가를 유발한다. 상기 펩티드 기질은 다른 카텝신들에 의해서 절단될 수 있고, 이들 중에서 카텝신-B이 현저한 데 반하여, 카텝신-L 활성을 카텝신-B에 대한 적절한 특이적 억제제를 사용하여, 상기 억제제의 존재시와 부재시의 활성을 측정함으로써 특이적으로 결정하였다. 구체적으로, 최종농도 1μM의 상기 선택적 카텝신-B 억제제 CA-074(Calbiochem, San Diego, CA, Cat# 205530)를 사용하였고, CA-074 존재시와 부재시에 시료를 측정하였다. CHO 세포에서 트랜스펙션 72시간 후의 세포배양 상청액에 농축된 pH 5 MES 완충액을 첨가하여 pH 5로 조정하고, 얼음위에서 30분 동안 배양하였다. 이러한 산 활성화 단계는 프로-펩티드를 절단하여 성숙한 카텝신-L을 생성한다. 카텝신-L 효소활성의 강력한 억제제인 프로펩티드 절편을 희석하기 위하여(Carmona, E. 등 카텝신-L 프로펩티드의 시스테인 프로테아제 억제제로서의 효능과 선택성. Biochemistry 35:8149-8157(1996)), 시료를 농축하고, 30KDa 마이크론 튜브에서 50mM pH 5 MES 완충액으로 3회 완충액-교환하였다. 그 다음 Z-AMC 기질에 대한 형광생성 펩티드 기질 분석에 의해 시료의 효소활성을 측정하였다.

[0682] 카텝신-L의 상업적인 제제(R&D Systems; Cat# 952-CY)를 상기 시료의 그것과 유사한 방법으로 활성화시키고, 계열희석(serial dilution)에 의하여 표준물로서 사용하였다. 활성화 이후에, 시료 및 표준물을 불투명 보텀 마이크로플레이트에서 5mM DTT 및 10mM EDTA를 함유한 100mM pH 5 MES 완충액으로 계열희석하고, 형광생성 펩티드 기질 Z-AMC와 37℃에서 30분간 배양하였다. 시료 또는 표준물과 병용할 때, Z-AMC 기질은 총부피 200μL에서 최종농도 10μM로 사용하였다.

[0683] 생성되는 형광을 형광 플레이트 리더기(Molecular Devices, SpectraMax 3, Sunnyvale, CA)에서 기질에 대해 권장된 최적의 여기-발광(380nm-460nm) 밴드에서 판독하였다. 표준물의 희석시리즈로부터 얻은 상대적인 형광단위(RFU)값으로부터 그린 검정곡선으로부터 시료값을 산출하였다. Softmax® 소프트웨어(Molecular Devices, SpectraMax 3, Sunnyvale, CA)로 4-파라미터 조화(fit) 후, 검정곡선은 10-100ng/mL의 농도범위 사이에서 유사-선형(pseudo-linear)이었다. 그 결과를 하기 표 6에 나타내었다. 상기 선택적 카텝신-B 억제제 CA-074 존재하에 측정된, CHO-S 트랜스펙션 세포의 카텝신-L의 활성은 mock 트랜스펙션 숙주세포의 백그라운드 활성보다 적어도 10-20배 더 높았다. 따라서 카텝신-L 트랜스펙션된 조직배양 배지에서 증가된 효소활성은 Cat-L 특이적 활성으로 간주될 수 있다.

[0684] **[표 6] 트랜스펙션 72시간후 트랜스펙션된 세포에서 Z-AMC 분석에 의한 카텝신-B 존재시 Cat-L 효소활성 측정**

클론 설명	Mock 트랜스펙션 CHO-S	Cat-L 트랜스펙션 CHO-S	His Cat-L 트랜스펙션 CHO-S
Cat-L 활성 ng/mL	20	723	248

[0685]

[0686] **실시예 10**

[0687] **발현된 인간 재조합 카텝신-L의 웨스턴블롯 분석**

[0688] 실시예 8에서 기술된 바와 같이 세포부재 상청액의 발현 및 농축 이후에, 발현을 확인하기 위해 웨스턴블롯 분석을 수행하였다. 요약하면, 6개의 다른 시료(CHO-S 또는 CHO-DG44 세포 각각의 cat-L, cat-L-His 및 mock) 각각에 대하여, 농축된 상청액 30μL와 SDS-PAGE(EMD Bioscience, San Diego, CA, cat# 70607-3)를 위한 4X(겔로딩완충액 대신) 10μL 및 100mM DTT 2μL를 혼합하고, 80℃에서 20분간 배양하였다. 양성대조군으로서, 1X PBS 30μL 중의 상업용 정제된 재조합 카텝신-L(R&D Systems) 750ng을 포함시켜서 동일하게 진행하였다. 시료의 총부피(42μL)를 4-20% 트리스-글리신 겔(Invitrogen, Carlsbad, CA, Cat# EC6028BOX) 상에 로딩하고, 미리 염색된 분자량 마커(Invitrogen, Cat# LC5925) 앞쪽의 염색제가 겔 하단에 도달할 때까지 트리스-글리신 SDS 전기영동용 완충액(running buffer)으로 전기영동을 수행하였다. 제조사의 설명서에 따라 I-Blot 세미드라이 블롯팅 기구(Invitrogen, Cat# IB1001)에 의해 단백질을 PVDF 막으로 트랜스퍼하였다. 겔에서 미리 염색된 마커밴드의

색상이 거의 완전히 사라진 것으로 트랜스퍼를 확인하였다. 막을 PBS내 5% 탈지분유로 이루어진 블로커 완충액으로 실온에서 2시간 동안 블로킹하였다. 블로커에서 최종농도 1㎍/mL로 사용되는 인간 카텝신-L(Bender MedSystems, Burlingame, CA, Cat# BMS 166)에 대한 마우스 단일클론항체(Mab 33/1)로 4℃에서 하룻밤 동안 배양한 다음, 블로커에서 33ng/mL 농도로 사용되는 HRP 접합 염소 항-마우스 IgG(Calbiochem, San Diego, CA, Cat# DC02L)으로 실온에서 1시간 동안 배양하여 카텝신-L을 검출하였다. HRP 시그널을 TMB Insoluble(Calbiochem, Cat# 613548) 막 현상용액으로 현상하고, 실온에서 30분 후에 반응을 중단시켰다.

[0689] 웨스턴블롯 분석은 Cat-L에 특이적인 단백질 밴드를 보여주었다. Mock 트랜스펙션된 세포에서는 특이밴드가 검출되지 않았다. Cat-L 및 His-Cat-L의 발현수준은 DG44 세포보다도 CHO-S 세포에서 더 높은 것으로 나타났으며, 아마도 두 세포주의 트랜스펙션 효율 때문일 것이다. 웨스턴블롯 분석 결과는 실시예 9에서 기술된 형광생성 펩티드 기질 Z-AMC로 효소활성을 분석한 결과와 일치하였다. CHO-S 및 DG44에서 발현된 카텝신-L의 분자량은 상기 프로펩티드를 여전히 함유한 단백질의 예상크기에 상응하는 44-45KDa이다. 양성대조군으로서 사용된 상업용 카텝신(R&D Systems)의 분자량은 성숙한 카텝신-L의 36KDa이었다. 트랜스펙션된 CHO-S 및 CHO-DG44 세포에서 발현된 단백질과 상업용 카텝신-L 사이에서의 크기 차이는 숙주세포 특이적인 글리코실화의 차이 또는 상업용 카텝신-L로부터의 프로펩티드 제거 때문일 것이다.

[0690] **실시예 11**

[0691] **A. 합성 카텝신-L 및 카텝신-L-His의 생산**

[0692] 성숙한 인간 카텝신-L(GenBank 접근번호.EAW62736의 아미노산 18-333; 서열번호:1의)을 코드화하는 DNA 구축물을 CHO 세포를 위한 코돈최적화(codon optimization)를 이용하여 합성하였다. 코돈최적화는 Blue Heron Biotech(blueheronbio.com)에 의해 목록화된 중국 햄스터(Cricetulus griseus)에 대한 코돈최적화 표에 기초하였다. 재조합 단백질이 조직배양 상청액 내로 분비될 수 있도록 상기 구축물을 인간 카파 IgG 유전자 패밀리(서열번호:2)로부터 설계된 이종(heterologous) 시그널 펩티드를 함유하도록 합성하였다. 최적화된 카텝신-L 구축물의 뉴클레오티드 서열은 서열번호:3에 기재되어 있으며, 서열번호 4에 기재된 폴리펩티드를 코드화한다. 5'Nhe I 제한효소 절단부위 및 3'BamH I 제한효소 절단부위를 구축물 합성의 일부로서 포함시켰다. 그다음 합성 구축물을 실시예 8에서 기술된 바와 같이 HZ24(b/s) 발현벡터 내로 도입하였다. 합성 Cat-L 발현벡터를 HZ24(B/S)-CAT-L로서 명명하고, 서열번호:5에 기재하였다. 링커(GGGGSG; 서열번호:15)에 의해 분리되는 C-말단 6 히스티딘 태그를 함유하는 또 다른 Cat-L 구축물도 합성하였다. 합성된 Cat-L-His 구축물의 뉴클레오티드 서열은 서열번호:6에 기재되어 있으며, 서열번호:7에 기재된 폴리펩티드를 코드화한다. 상기 구축물은 또한 구축물 합성의 일부로서 포함된 5'Nhe I 및 3'BamH I 제한효소 절단부위를 포함하고, HZ24(b/s) 발현벡터 내로 도입하였다. 합성 Cat-L-His 발현벡터를 HZ24(B/S)-CAT-L-His로서 명명하고, 서열번호:8에 기재하였다.

[0693] 서열번호:5에 기재된 합성 Cat-L 발현벡터 및 서열번호:8에 기재된 합성 Cat-L-His 발현벡터를 실시예 9에서 기술된 바와 같이 전기천공에 의해 CHO-DG44 세포 내로 트랜스펙션하였다. 트랜스펙션 72시간 이후에 상청액을 수확하고, 비-활성화된 카텝신-L을 생산하기 위해 실시예 8에서 기술된 바와 같이(pH 조정 없이) 처리하였다.

[0694] 조직배양 상청액을 또한 카텝신-L의 활성화가 유발되도록 처리하였다. 이는 카텝신-L의 프로펩티드를 절단하여, 효소의 활성화를 유발하는, 낮은 pH를 이용하여 달성하였다. 합성 구축물로 트랜스펙션된 세포 및 비-트랜스펙션된 대조군 세포의 상청액을 농축된 산 완충액(1000mM pH 4 포르메이트, 1000mM NaCl, 50mM DTT, 100mM EDTA)을 상기 상청액에 각각 1:10의 비율로 첨가함으로써 pH 4로 조정하였다. 상청액을 얼음위에서 30분 동안 배양시켜 활성화가 완료되도록 하였다. 그다음 성숙한 단백질(예측크기 약 36-40kDa)은 포함되지만, 절단된 프로펩티드(대략 12-14KDa의 예측크기를 가지는)는 통과시키는 30KDa 분자량 차단 원심분리 농축장치(Microcon 30, Millipore, Bedford, MA. Cat# 42410)로 이들을 원심분리하여 농축시켰다. 농축후, 활성화된 및 비-활성화된 상청액을 4-12% SDS-PAGE 겔에서 이동시킨 후, 실시예 10에서 기술된 바와 같이 단일클론 Mab 33/1을 이용하여 웨스턴블롯 분석을 수행하였다. 합성 카텝신-L 및 Cat-L-His를 트랜스펙션된 세포의 조직배양 상청액에서 유사한 수준으로 검출하였다. 카텝신-L 및 Cat-L-His의 분자량은 활성화된 상청액에서 약 36 내지 40kDa인 데 반하여, 비-활성화된 상청액에서는 프로펩티드 부재 때문에 약 44kDa이었다.

[0695] 활성화된 상청액의 카텝신-L 효소활성은 또한 실시예 9에서 기술된 바와 같이 형광생성 펩티드 기질(Z-L-R-AMC)을 이용하여 스크리닝하였다. 트랜스펙션 72시간 이후에 트랜스펙션된 CHO-DG44 세포에서 Z-AMC 분석에 의해 카텝신-B 억제제(숙주 카텝신-B-유사 효소활성을 차단) 존재하에 Cat-L 효소활성을 측정하였다. 그 결과는

하기 표 7에 기재되어 있다. 트랜스펙션 72시간 이후에 CHO-DG44 트랜스펙션 세포의 카텝신-L 활성은 mock 트랜스펙션 숙주세포의 백그라운드 활성보다도 약 6-17배 높았다. 선택적 카텝신-B 억제제 CA-074 존재하에 분석함으로써, 숙주 카텝신-B-유사 효소활성의 기여를 차단하였다. 따라서, 카텝신-L 트랜스펙션된 조직배양 배지에서 증가된 효소활성은 트랜스펙션된 Cat-L 클론으로부터 발현된 Cat-L 특이활성으로 간주될 수 있다.

[0696] **[표 7]**

[0697]

클론 설명	Mock 트랜스펙션	Cat-L 트랜스펙션	His Cat-L 트랜스펙션
Cat-L 활성 ng/mL	100 미만	1700	600

[0698] **B. 메토트렉세이트에서 합성 카텝신-L 클론의 선별**

[0699] 상기의 섹션 A에 기술한 바와 같이 제조된 합성 카텝신-L 세포를 나트륨 하이포크산틴 및 티미딘 부재의 표준 CD-CHO 배지에서 전기천공 후에 한계희석에 의해 클론하여 DHFR 유전자를 가진 플라스미드를 보유한 세포들을 선별하였고, 그다음 50mM 메토트렉세이트 존재하에 추가로 서브-클론하고 확장시켜 삽입 카피수를 증가시켰다. 그다음 200mM 및 1000mM에서 여러 차례의 서브-클로닝 및 확장(expansion)을 수행하여, 카텝신 L의 대규모 생산에 이용하기에 적절한 메토트렉세이트-증폭된 세포주를 확인하였다.

[0700] **1. 메토트렉세이트 부재시 Cat-L 세포 클론의 클로닝 및 확인**

[0701] 세포를 선별하고 메토트렉세이트 부재하 성장한 Cat-L 세포 클론을 확인하기 위하여, 이상에서 기술된 트랜스펙션 세포를 수확하고, 하이포크산틴 및 티미딘 첨가물질 부재의 4mM GlutaMAX™-1(GIBCO; Invitrogen)를 함유한 표준 CD-CHO 배지(GIBCO; Invitrogen)로 500x g에서 잠깐의 원심분리에 의해 2회 세척하였다. 최종세척 후, 세포들을 계수하고, mL당 10,000 내지 20,000개의 생존세포가 되도록 희석하였다. 세포현탁액의 분액 0.1mL을 10개의 96웰 라운드 보텀 조직배양 플레이트의 각각의 웰로 옮겼다. 모든 플레이트에 동일한 분액 0.1mL를 추가로 보충하였다. 세포를 습식배양기(humidified incubator)에서 37℃, 5% CO_2에서 성장하도록 하였다.

[0702] 하이포크산틴 및 티미딘 부재 선별하에서 자라는 세포 콜로니들을 포함한 웰을 카텝신-L 효소분석 및 배양 웰에서 세포성장의 시각적 외관의 조합에 의해 확인하였다. 각 웰의 조직배양 상청액에서의 효소활성을 실시예 9에서 기술된 바와 같이 평가하였다. 20개의 클론이 확인되었다(표 7a).

[0703] **[표 7a]**

표 7a.

클론 (플레이트/웰) ID	상대적 Cat-L 활성 (rfu)	클론 (플레이트/웰) ID	상대적 Cat-L 활성 (rfu)
1C5	8957	6E3	9393
1F6	9161	6G11	5214
2F2	8722	7B2	6792
2C8	8487	7G9	9619
3E4	4952	8E4	3124
3F8	8599	8D7	3085
4F4	9540	9A5	6226
4D10	3374	9E12	7653
5B2	10065	10D3	2053
5B10	11709	10F6	3895

[0704]

[0705] 확인된 클론들을 하이포크산틴 및 티미딘 부재의 4mM GlutaMAX™-1이 보충된 CD-CHO 배지 1mL을 함유한 24-웰 조직배양 플레이트의 각각의 웰 내로 확장시켰다. 세포들을 습식배양기에서 37℃, 5% CO_2에서 성장시켰다. 세포들을 동일한 배지에서 T-75 조직배양 플라스크 내로 추가로 확장시켰다. 각 클론의 3개 바이알을 10% DMSO, 45% 조건배지에서 동결하여 보관하였다.

[0706] **2. 50nM 메토트렉세이트에서 세포의 클로닝 및 확인**

[0707] 증식 및 Cat-L 효소활성의 발현을 보여주는 20개의 세포주 서브-클론들을, 세포들이 플레이트를 가로질러 1개가 3개로, 그리고 플레이트 아래로 1개가 2개로 희석되는 이차원 무한희석전략(two-dimensional infinite dilution strategy)을 이용하여 24웰 플레이트로부터 96웰 라운드 보텀 조직배양 플레이트 내로 서브클론하였다. 희석된 서브-클론을 배양물내 초기 수일 동안 필수적인 성장인자들을 제공하기 위해, 웰당 500개의 비-트랜스펙션된 DG44 CHO 세포들의 백그라운드에서 성장시켰다. 서브-클론당 하이포크산틴 및 티미딘 부재의 4mM GlutaMAX™-1이 보충된 CD-CHO 배지내 최종농도 50nM의 메토트렉세이트를 함유한 5개의 플레이트를 만들었다. 세포들을 습식배양기에서 37℃, 5% CO_2에서 성장시켰다.

[0708] 재조합 인간(합성) Cat-L을 발현하는, 50nM의 메토트렉세이트에서 성장하는 서브-클론들을 실시예 9에서 기술된 바와 같이 Cat-L 효소활성을 측정함으로써 확인하였다. 실질적으로 더 높은 효소활성을 보여주는 웰을 인접한 웰과 현미경으로 비교하였으며, 확장을 위해 고발현 분체(outlier) 클론을 선택하였다. 총 96개의 각각의 클론들을 하이포크산틴 및 티미딘 부재의 4mM GlutaMAX™-1이 보충된 CD-CHO 배지에 최종농도 50nM의 메토트렉세이트를 함유한 12-웰 조직배양 플레이트 내로 확장시켰다. 세포들을 습식배양기에서 37℃, 5% CO_2에서 성장시켰다.

[0709] 이러한 96개의 서브-클론들은 7일 차이로(7 days apart) 두개의 다른 시간대에서 실시예 9에서 기술한 바와 같이 분비된 Cat-L 효소활성을 측정하였다. 7일 기간 이상 Cat-L 효소활성의 큰 증가 및 건강한 현미경 외관을 보여준 서브-클론을 증식(propagation)을 위해 선택하였다. 증식된 7개의 서브-클론은 9E12(#16), 7G9(#50), 1C5(#69), 4F4(#76), 1F6(#77), 5B10(#90) 및 2F2(#92)를 포함하였다. 상기 서브-클론을 50nM 메토트렉세이트 존재하에 T-25 및 T-75 플라스크 내로 확장시키고, 동결시켜 보관하였다.

[0710] **3. 200nM 메토트렉세이트에서 세포의 클로닝 및 확인**

[0711] 그다음 서브-클론 9E12(#16), 7G9(#50), 1C5(#69), 4F4(#76), 1F6(#77), 5B10(#90) 및 2F2(#92)를 200nM 메토트렉세이트를 포함한 배지 내로 서브-클론하였다. 7개의 서브-클론 각각에 대하여 이차원 무한희석전략을 이용하여 5개의 96-웰 라운드 보텀 조직배양 플레이트를 준비하였다. 희석된 서브-클론을 (하이포크산틴 및 티미딘 부재의) 200nM 메토트렉세이트 및 4mM GlutaMAX™-1이 보충된 CD-CHO 배지에서 웰당 500개의 비-트랜스펙션된 DG44 CHO 세포들의 백그라운드에서 성장시켰다. 35개의 플레이트를 습식배양기에서 37℃, 5% CO_2에서 배양하였다.

[0712] 200nM 메토트렉세이트에서 성장하는 동안 고수준의 rHuCat-L을 발현하는 서브-클론을 실시예 9에서 기술된 바와 같이 세포배양 상청액에서 Cat-L 효소활성을 측정함으로써 확인하였다. 총 35개의 서브-클론(9E12(#16), 7G9(#50), 1C5(#69), 4F4(#76), 1F6(#77), 5B10(#90) 및 2F2(#92) 각각으로부터 5개)을 선택하고, (하이포크산틴 및 티미딘 부재의) 200nM 메토트렉세이트 및 4mM GlutaMAX™-1이 보충된 CD-CHO 배지에서 24-웰 조직배양 플레이트 내로 확장시켰다. 서브-클론을 습식배양기에서 37℃, 5% CO_2에서 배양하였다.

[0713] 35개의 서브-클론의 Cat-L 효소활성을 측정하고, 고수준의 분비된 효소활성을 발현하는 10개의 서브-클론을 6-웰 조직배양 플레이트에 증식시켰다. 표 7b에 상기 10개의 클론 및 이로부터 얻어진 클론들. 이어서 상기 10개의 서브-클론을 T75 조직배양 플라스크 내로 확장시킨 다음, (하이포크산틴 및 티미딘 부재의) 200nM 메토트렉세이트 및 4mM GlutaMAX™-1이 보충된 CD-CHO 배지에서 쉐이커 플라스크 내로 확장시켰다. 서브클론이 성장하는 쉐이커 플라스크를 확장시키고, 냉동시켜 세포를 보관하였다.

[0714] 7 계대 초과 동안 작은 쉐이커 플라스크에서 초기에 빠른 세포확장(더 짧은 배가시간(doubling times))을 보이는 4개의 서브클론, 9E12-3D3과 7G9-2F2, 7G9-3F1과 7G9-5F2를 비교발현 및 생산연구를 위한 4x10L 조절된(controlled) 생물반응기의 접종을 위해 확장시켰다. 4개의 서브-클론을 또한 200nM 메토트렉세이트 및 4mM GlutaMAX™-1이 보충된 CD-CHO 배지를 포함한 1L 쉐이커 플라스크에서 연속적으로 확장시키고 계대하였다. 세포밀도 및 생존력을 격일로 측정하고, 세포-부재로 유지하며 차후 효소활성 평가를 위해 4℃에서 보관하였다.

[0715] [표 7b]

일차클론	50nM 메토트렉세이트 서브-클론	200nM 메토트렉세이트 서브-클론
1C5	1C5-3	3-2F2
1C5	1C5-3	3-1F2
2F2	2F2-7	7-5F3
4F4	4F4-4	4-3C3
4F4	4F4-4	4-4B3
7G9	7G9-2	2-2F2
7G9	7G9-2	2-3F1
7G9	7G9-2	2-5F2
9E12	9E12-1	1-3D3
9E12	9E12-1	1-1C2

[0716]

[0717] **4. 1000 nM 메토트렉세이트에서 세포의 클로닝 및 확인**

[0718] 9E12-1-3D3 및 1C5-3-2F2를 2008년 7월 1일에 1000nM 메토트렉세이트 함유 배지 내로 세번째 서브-클론하였다. 2개의 서브-클론 각각에 대하여 이차원 무한희석전략을 이용하여 5개의 96-웰 라운드 보텀 조직배양 플레이트를 준비하였다. 희석된 서브-클론을 (하이포크산틴 및 티미딘 부재의) 1000nM 메토트렉세이트 및 4mM GlutaMAX™-1을 함유한 CD-CHO 배지, 습식배양기에서 37℃, 5% CO_2에서 웰당 500개의 비-트랜스펙션된 DG44 CHO 세포들의 백그라운드에서 성장시켰다.

[0719] 1000nM 메토트렉세이트에서 성장하는 서브-클론을 함유한 웰을 시각 및 현미경 검사에 의해 확인하였다. 그다음 9E12-1-3D3 및 1C5-3-2F2 서브-클론으로부터 희석된 성장하는 세포를 함유한 20개 웰(서브클론당 10개 웰)의 rHuCat-L 발현을 웨스턴블롯으로 분석하였다. 모든 20개의 서브-클론을 (하이포크산틴 및 티미딘 부재의) 1000nM 메토트렉세이트 및 4mM GlutaMAX™-1을 함유한 CD-CHO 배지에서 12-웰 조직배양 플레이트로 확장시키고, 습식배양기에서 37℃, 5% CO_2에서 배양하였다. 표 7c에 20개의 서브-클론 및 이들이 유래한 서브-클론이 기재되어 있다. 그리고 나서 1000nM 메토트렉세이트에서 성장할 수 있는 클론을 확장시키고, Cat-L 효소활성을 분석하고, 액체 질소에서 동결시켜 보관하였다.

[0720] [표 7c]

일차클론	50nM 메토트렉세이트 서브-클론	200nM 메토트렉세이트 서브-클론	1000nM 메토트렉세이트 서브-클론
9E12	9E12-1	1-3D3	1F5
9E12	9E12-1	1-3D3	1E2
9E12	9E12-1	1-3D3	2D4
9E12	9E12-1	1-3D3	2G8
9E12	9E12-1	1-3D3	3E3
9E12	9E12-1	1-3D3	3G2
9E12	9E12-1	1-3D3	4D4
9E12	9E12-1	1-3D3	4F3
9E12	9E12-1	1-3D3	5D2
9E12	9E12-1	1-3D3	5F2
1C5	1C5-3	3-2F5	1D4
1C5	1C5-3	3-2F5	1G2
1C5	1C5-3	3-2F5	2E2
1C5	1C5-3	3-2F5	2E3
1C5	1C5-3	3-2F5	3D6
1C5	1C5-3	3-2F5	3G3
1C5	1C5-3	3-2F5	4E4
1C5	1C5-3	3-2F5	4G2
1C5	1C5-3	3-2F5	5F4
1C5	1C5-3	3-2F5	5G5

[0721]

[0722] B. 카텝신 L의 대규모 생산 및 정제

[0723] 합성 카텝신-L을 대량으로 정제하기 위하여, 하기에 기술된 바와 같이 제조된 세포주 9E12-1-3D3의 비활성화된 프로-카텝신 L 세포배양 상청액을 36L 생물반응기에서 배양하였다. 생물반응기에서 배양 후, 세포배양물을 수확 필터로 징화하고(clarify), 접선유동여과(tangential flow filtration)를 이용하여 농축 및 완충액-교환하고, 용매/계면활성제에 의해 바이러스-비활성시킨 다음, Q 세파로즈 패스트 플로우(GE Healthcare) 양이온교환 크로마토그래피 및 세라믹 히드록시아파타이트 크로마토그래피(Biorad, Richmond, CA)에서 순차적인 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 감소된 pH(pH 4.5)에서 처리한 후, 활성화된 카텝신-L을 SP 세파로즈 패스트 플로우(GE Healthcare) 음이온교환 크로마토그래피, 바이러스 여과 및 접선유동여과에 의해 추가로 정제하였다.

[0724] 9E12-1-3D3 세포주를 일련의 플라스크를 통하여 먼저 확장시켰다. 요약하면, 6×105 세포/mL 및 73% 생존률의 계대 6 배양물 35mL을 40mL/L GlutaMAX™-1(Invitrogen; 저장용액 200mM) 및 200nM 메토트렉세이트가 보충된 CD CHO 배지(Invitrogen)로 200mL까지 확장시켰다. 4일에, 40mL/L GlutaMAX™-1이 보충된 CD CHO 배지를 이용하여 6L 살포 스피너(sparged spinner)에서 1200mL에 확장시켰다. 그리고 나서, 6L 스피너에서, 배양물을 40mL/L GlutaMAX™-1이 보충된 CD CHO 배지를 이용하여 매번, 11일에 2200m까지, 15일에 3500mL까지, 18일에 최종으로 5000mL까지 확장시켰다.

[0725] 800 mL GlutaMAX™-1, 재조합 인간 인슐린(rHuInsulin) 100mg, 및 겐타마이신 30mL이 보충된 CD CHO 배지 20L를 함유하는 36L 생물반응기를, $4.6x10^5$ 세포/mL의 초기 파종(seeding) 밀도로 접종하였다. 배양물내 부드러운 혼합 및 약한 볼텍싱(vortex)을 제공하기 위하여, 교반 설정점은 80RPM, 온도 설정점은 37℃, pH 설정점은 pH 7.15, 그리고 용존산소 설정점은 25%로 하였다. 생물반응기 용기는 Applikon ADI 1030 조절기에 의해 조절되는, 여과된 공기 오버레이 및 공기/산소/CO_2 살포(sparge)를 수용하였다. DO 조절기의 종속장치로서 O_2 솔레노이드 밸브를 가지고, 0.1-0.2slpm의 일정한 공기 살포를 제공하여, 02 흐름이 필요한 만큼 일정한 공기 살포를 자동

적으로 보충하였다.

[0726] 생물반응기 작동동안, 생물반응기 작동 내내 배양물을 다양한 간격으로 피드(feed)배지로 보충하여, 영양분 및 글루코스를 보충할 뿐만 아니라, 세포의 초기 성장기에 추가의 기본배지 농축물 및 GlutaMAX™-1을 제공하여 성장속도 및 최고세포밀도를 극대화하였다. 단백질 소화물(이스톨레이트 Utlrafiltrate 50x (200g/L); Invitrogen) 및 부티르산 나트륨을 생물반응기 작동의 후기 생산기에 첨가하여 생산물의 발현 및 분비를 극대화하였다. 피드배지를 연동펌프(peristaltic pump)를 거쳐 생물반응기 내로 무균여과시켰다. 7일, 10일, 12일, 13일, 14일 및 16일에, 피드#1-6 500mL 각각을 생물반응기 세포 큐어(cure)에 첨가하였다. 피드#1 및 피드#2는 48.6g/L 분말 CD CHO AGT™ 배지, 200mL/L GlutaMAX™-1(최종농도 8mM), 200mL/L 이스톨레이트 Utlrafiltrate 50x(최종농도 8g/L), 50g D-글루코스(덱스트로즈; Invitrogen) 및 1.1g 부티르산 나트륨을 포함하였다. 피드#3부터 피드#6은 48.6g/L 분말 CD CHO AGT™ 배지, 100mL/L GlutaMAX™-1(최종농도 4mM), 300mL/L 이스톨레이트 Utlrafiltrate 50x(최종농도 12g/L), 40g D-글루코스(덱스트로즈; Invitrogen) 및 1.6g 부티르산 나트륨을 포함하였다. 각각의 영양분 공급전과 수확(19일)전에 세포배양물을 샘플링하여 트리판블루 염색과 함께 혈구계(hemocytometer)로 의한 생존세포밀도(VCD) 및 %생존력, 및 잔여 글루코스를 측정하였다. 표 8에 그 시험결과가 기재되어 있다.

[0727] **[표 7d]**

접종후 시간	VCD **x 10^5** 세포/mL	% 생존력	세포 배양 부피(L)	글루코스	피드
0	4.6	87	26	8280	
72	16.3	93	26	4690	
115	37.6	93	26	4230	
165	43.1	83	26	1830	피드#1
234	45.7	78	26.5	1040	피드#2
264	49.7	78	27	1320	
287	42.2	78	27	800	피드#3
312	39.8	74	27.5	1180	피드#4
336	39.1	73	27.5	1390	피드#5
386	28.3	58	28	1360	피드#6
409	24.5	50	28.5	1810	
432	20.5	36	28.5	1530	
448	18.9	31	28.5	1190	수확

[0728]

[0729] 19일에 생물반응기를 수확하고, 세포배양물(약 28.5L)를 여과에 의해 징화하여 세포 및 세포잔해를 제거하였다. 세포제거 및 징화(clarification) 여과는 밀리포어 포드 필터 DOHC (0.5m^2) 및 A1HC (0.1m^2)로 이루어져 있다. 수확물을 첨가하기 전에, 밀리포어 포드를 주입을 위한 물(WFI)로 먼저 씻어낸 다음, PBS로 평형화하였다. 징화 후, 수확된 세포배양액(HCCF)을 작은 캡슐 필터(Sartobran 300, 0.45μm, Sartorius)를 거쳐 저장백(torage bags) 내로 여과시켰다. HCCF(31.6L, 세포상청액 28.5L 및 PBS 플러시flush) 부피 3.1L로 구성)는 50mM 트리스가 되도록 보충하고, 2-8℃에서 보관하였다.

[0730] 그다음 HCCF를 농축하고, 30kDa 분자량 차단값을 갖는 5x1 ft2 PES 막으로 구성된 접선유동여과(TFF)로 투석여과(diafilter)하였다. 20mM 비스-트리스, 50mM NaCl, pH 7.0으로 먼저 막을 평형화하였다. HCCF 31.6L를 3L까지 10x 농축 TFF 시스템에 첨가하고 나서, 20mM 비스-트리스, 50mM NaCl, pH 7.0 28L로 투석여과하였다. 농축된 HCCF를 0.2μm 필터를 통해 여과하여 최종부피 3L를 수득하였다. 바이러스 비활성화는 농축된/완충액-교환된 수확물을 1% 트리톤 X-100 및 0.3% 트리-n-부틸 포스페이트로 실온에서 90분간 처리함으로써 달성되었다.

[0731] Q 세파로즈 패스트 플로우(GE Healthcare) 음이온교환 칼럼을 준비하였다. 살균, 충진(charging) 및 중화 후에, 칼럼을 칼럼부피 5배의 20mM 비스-트리스, pH 7.0으로 평형화하였다. 바이러스 비활성화 이후에, 농축되고 완충액-교환된 수확물을 모든 단계(407cm/hr)를 위한 5분 체류시간을 이용하여 Q 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼부피 5

배의 pH 7.0 20mM 비스-트리스 및 칼럼부피 5배의 pH 7.0 20mM 비스-트리스, 50mM NaCl로 칼럼을 순차적으로 세척하였다. 20mM 비스-트리스, 160mM NaCl, pH 7.0으로 단백질을 용출시켰다.

[0732] 세라믹 히드록시아파타이트(CHT) 칼럼(BioRad)을 살균, 충진 및 중화 후에 pH 7.0 5mM 나트륨 포스페이트로 평형화하였다. Q 세파로즈 정제된 단백질을 모든 단계(257cm/hr)를 위한 5분 체류시간을 이용하여 CHT 칼럼상에 로딩하였다. 칼럼부피 5배의 pH 7.0 5mM 나트륨 포스페이트 및 칼럼부피 5배의 pH 7.0 10mM 나트륨 포스페이트로 칼럼을 순차적으로 세척하였다. pH 7.0 70mM 나트륨 포스페이트로 단백질을 용출시켰다.

[0733] 그리고 나서 pH 4.0 0.5M 나트륨 아세테이트로 pH를 4.5로 조정함으로써 프로-카텝신 L을 카텝신 L로 활성화시켰다. 활성화 이후, 카텝신 L을 SP 세파로즈 패스트 플로우 크로마토그래피로 추가로 정제하였다. SP 세파로즈 패스트 플로우(GE Healthcare) 이온교환 칼럼을 준비하고, 살균, 충진 및 중화 후에 칼럼부피 5배의 50mM pH 4.5 나트륨 아세테이트로 평형화하였다. 로딩전에, 활성화된 카텝신 L을 50mM pH 4.0 나트륨 아세테이트로 2배 희석하였다. 활성화된 카텝신 L을 모든 단계(253cm/hr)를 위한 5분 체류시간을 이용하여 SPFF 칼럼상에 로딩하였다. 칼럼부피 5배의 50mM pH 4.5 나트륨 아세테이트로 칼럼을 세척하였다. 50mM 나트륨 포스페이트, 50mM NaCl, pH 5.0으로 단백질을 용출시켰다. 그리고 나서 정제된 단백질을 여과하여 바이러스를 제거하고, 예를 들어, 1-20mg/mL 사이로 농축하였다.

[0734] **실시예 12**

[0735] **가용성 재조합 인간 PH20(rHuPH20) 발현 세포주의 생산**

[0736] HZ24 플라스미드(서열번호:224에 기재)를 중국 햄스터 난소(Chinese Hamster Ovary, CHO 세포)를 트랜스펙션하는데 사용하였다. 가용성 rHuPH20 구축물을 코드화하는 DNA는 인간 PH20 히알루로니다아제의 고유 시그널 리더(native signal leader)의 아미노산 위치 1의 메치오닌을 코드화하는 DNA 앞에 NheI 부위 및 코작 공통서열, 및 인간 PH20 히알루로니다아제의 아미노산 위치 482의 타이로신을 코드화하는 DNA 뒤에 정지코돈(stop codon), 이어서 BamHI 제한효소 절단부위를 함유한다. 따라서, 구축물 pCI-PH20-IRES-DHFR-SV40pa(HZ-24)는 내부 리보솜 성 부착부위(IRES)에 의해 분리된, PH20의 아마노산 1-482(서열번호:225에 기재) 및 디하이드로폴레이트 리덕타제(dihydrofolate reductase)의 아마노산 1-187(서열번호:261에 기재)를 코드화하는, CMV 프로모터에 의해 유도되는 단일 mRNA 종(species)을 결과로 한다.

[0737] 비-트랜스펙션된 DG44 CHO 세포를 4mM Glutamax™ 및 18ml Plurionic F68/L(Gibco)이 보충된, DHFR(-) 세포를 위한 GIBCO 변형 CD-CHO 배지에서 성장시키고, 트랜스펙션을 위해 준비된 쉐이커 플라스크에 $0.5x10^6$ 세포/ml로 접종하였다. 세포들을 120rpm으로 진탕하면서, 습식배양기에서 37℃, 5% CO_2에서 성장시켰다. 대수적으로(exponentially) 성장한 비-트랜스펙션된 DG44 CHO 세포의 생존력을 트랜스펙션 이전에 측정하였다.

[0738] 비-트랜스펙션된 DG44 CHO 세포배양물의 6천만개 생존세포를 펠렛화하고, 2x 트랜스펙션 완충액(2x HeBS: 40mM pH 7.0 Hepes, 274mM NaCl, 10mM KCl, 1.4mM Na2HPO4, 12mM 덱스트로즈) 0.7mL에 2×10^7 세포의 밀도로 재현탁시켰다. 재현탁된 세포의 각각 분액에, 선형 HZ24 플라스미드(Cla I(New England Biolabs)으로 하룻밤 동안 소화시켜 선형화됨; 서열번호:19에 기재된 선형 HZ24 플라스미드) 0.09mL(250㎍)을 첨가하고, 세포/DNA 용액을 실온에서 0.4cm gap BTX(Gentronics) 전기천공 큐벳 내로 옮겼다. 음성대조군 전기천공을 상기 세포와 플라스미드 DNA를 혼합하지 않고 수행하였다. 상기 세포/플라스미드 혼합물을 330V 및 960㎌의 캐패시터 방전으로 또는 350V 및 960㎌에서 전기천공하였다.

[0739] 전기천공 후에 큐벳으로부터 세포를 제거하고, 4mM Glutamine 및 18ml Plurionic F68/L(Gibco)이 보충된, DHFR(-) 세포를 위한 변형 CD-CHO 배지 5mL 내로 옮겨서, 습식배양기에서 37℃, 5% CO_2에서 2일 동안 선별하지 않고 6-웰 조직배양 플레이트의 웰에서 성장하도록 하였다.

[0740] 전기천공 후 2일에, 조직배양 배지 0.5 mL을 각 웰로부터 제거하여 히알루로니다아제 활성이 있는지를 측정하였다(실시예 16 참조). 그 결과는 하기 표 8에 기재하였다.

[0741] **[표 8] 트랜스펙션 40시간후 HZ24 트랜스펙션 DG44 CHO 세포의 초기 히알루**로니다아제 활성

	희석	활성 유니트/ml
트랜스펙션 1 330V	1 대 10	0.25
트랜스펙션 2 350V	1 대 10	0.52
음성 대조군	1 대 10	0.015

[0742]

[0743] 트랜스펙션 2(350V)로부터 세포를 조직배양 웰로부터 수집하고, 계수하여 mL당 1×10^4 내지 2×10^4개의 생존세포로 희석하였다. 세포현탁액 0.1mL 분액을 5개의 라운드 보텀 조직배양 플레이트의 각 웰로 옮겼다. 하이포크산틴 및 티미딘 첨가물 부재의 4mM GlutaMAX™-1 첨가물(GIBCO™, Invitrogen Corporation)을 포함한 CD-CHO 배지(GIBCO) 100마이크로리터를 세포를 함유하는 웰에 첨가하였다(최종부피 0.2mL)

[0744] 10개의 클론이 메토트렉세이트 부재에서 성장된 5개의 플레이트로부터 확인되었다(표 9).

[0745] **[표 9]**

플레이트/웰 ID	상대적 히알루로니다제
1C3	261
2C2	261
3D3	261
3E5	243
3C6	174
2G8	103
1B9	304
2D9	273
4D10	302

[0746]

[0747] 6개의 HZ24 클론을 배양물 내 확장시키고, 단일세포 현탁액으로서 쉐이커 플라스크 내로 옮겼다. 클론 3D3, 3E5, 2G8, 2D9, 1E11 및 4D10을 맨위 왼쪽 웰에서 5000개 세포로 시작하여, 플레이트의 아래로 1:2로, 그리고 플레이트를 가로질러 1:3으로 세포를 희석하는 이차원 무한희석전략을 이용하여 96-웰 라운드 보텀 조직배양 플레이트 내로 플레이팅하였다. 희석된 클론을 웰당 500개의 비-트랜스펙션된 DG44 CHO 세포들의 백그라운드에서 성장시켜, 배양물내 초기 며칠동안 필수적인 성장인자들을 제공하였다. 서브클론당 50nM 메토트렉세이트를 함유하는 5개 플레이트 및 메토트렉세이트 부재의 5개 플레이트의 10개의 플레이트를 만들었다.

[0748] 클론 3D3은 24개의 가시적인 서브클론(메토트렉세이트 미처리의 13개 및 50nM 메토트렉세이트 처리의 11개)을 생산하였다. 24개의 서브클론 중 8개의 상청액에서 유의적인 히알루로니다아제 활성이 측정되었고(>50 유닛/mL), 상기 8개의 서브클론을 적절한 50nM 메토트렉세이트 존재하에 T-25 조직배양 플라스크 내로 확장시켰다. 클론 3D3 50nM을 500nM 메토트렉세이트에서 추가로 확장시켜 쉐이커 플라스크에서 1,000 유닛/ml 초과로 생산하는 클론을 생산하였다(클론 3D35M; 세대1 또는 Gen1 3D35M).

[0749] **실시예 13**

[0750] **Gen1 인간 sPH20의 생산 및 정제**

[0751] **A. 5L 생물반응기 공정**

[0752] 3D35M 바이얼을 해동하고, 100nM 메토트렉세이트 및 GlutaMAX™-1(Invitrogen)이 보충된 CD-CHO 배지(Invitrogen, Carlsbad Calif.)에서 1L 스피너 플라스크를 통하여 쉐이커 플라스크로부터 확장시켰다. 세포를 ml당 4×10^5개 생존세포의 접종밀도로 스피너 플라스크로부터 5L 생물반응기(Braun)로 옮겼다. 파라미터는 용존산소 설정점 25% 및 0-100 cc/분의 공기오버레이와 온도설정점 37℃, pH 7.2(시작 설정점)이었다. 168시간에서,

피드#1 배지(50g/L 글루코스를 함유한 CD CHO) 250ml을 첨가하였다. 216시간에서, 피드#2 배지(50g/L 글루코스 및 10mM 부티르산 나트륨를 함유한 CD CHO) 250ml을 첨가하고, 264시간에서 피드#2 배지 250ml을 첨가하였다. 상기 공정은 6×10^6 세포/ml의 최대세포밀도와 ml당 1600유닛의 최종 생산성의 결과를 가져왔다. 부티르산 나트륨의 첨가는 생산의 최종단계에서 가용성 rHuPH20 생산을 크게 향상시키기 위한 것이었다.

[0753] 3D35M 클론의 조건배지를 10mM pH 7.0 Hepes 내로 심층여과 및 접선유동여과에 의해 정화하였다. 그리고 나서 가용성 rHuPH20을 Q 세파로즈(Pharmacia) 이온교환, 페닐 세파로즈(Pharmacia) 소수결합 크로마토그래피, 페닐 보로네이트(Prometics) 및 히드록시아파타이트 크로마토그래피(Biorad, Richmond, CA)에서 순차적인 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0754] Q 세파로즈에 결합된 가용성 rHuPH20을 동일한 완충액으로 400mM NaCl에서 용출시켰다. 용출물을 최종농도 500mM의 암모늄 설페이트가 되도록 2M 암모늄 설페이트로 희석하고, 페닐 세파로즈(low sub) 칼럼을 통과시킨 후, 페닐 보로네이트 레진에 동일한 조건하에 결합시켰다. 가용성 rHuPH20을 암모늄 설페이트 부재의 50mM 비신(bicine)으로 pH 9.0에서 세척한 후에, pH 6.9 Hepes로 페닐 세파로즈 레진으로부터 용출시켰다. 용출물을 5mM 포타슘 포스페이트 및 1mM $CaCl_2$로 pH 6.9에서 세라믹 히드록시아파타이트 레진 상에 로딩하고, 0.1mM $CaCl_2$ 함유 80mM pH 7.4 포타슘 포스페이트로 용출시켰다.

[0755] 생성된 정제된 가용성 rHuPH20은 USP 참조 표준(reference standard)을 이용한 미세탁도(microturbidity) 분석 방법(실시예 16)에 의해 65,000 USP 유닛/mg 단백질 초과의 비활성(specific activity)을 보유하였다. 정제된 sPH20는 0.1% TFA/H_2O 및 0.1% TFA/90% 아세토니트릴/10% H_2O 사이의 구배를 가지는 Pharmacia 5RPC 스티렌 디비닐벤젠 칼럼으로부터 24분 내지 26분까지 단일피크로서 용출되었고, SDS 전기영동에 의해 하나의 넓은(broad) 61kDa 밴드로서 나타났으며, 이는 PNGASE-F 처리시 선명한(sharp) 51kDa 밴드로 감소되었다. N-말단 아미노산 서열분석은 리더 펩티드가 효율적으로 제거되었음을 보여주었다.

[0756] **B. 100L 생물반응기 세포배양으로의 상류 세포배양 확장 공정**

[0757] 스케일-업 공정을 이용하여 3D35M 세포의 4개의 다른 바이알로부터 가용성 rHuPH20를 별개로 정제하여 sHuPH20의 4개의 분리된 배치를 생산하였다; HUA0406C, HUA0410C, HUA0415C 및 HUA0420C. 각각의 바이알을 별개로 확장시키고, 25L 생물반응기를 통하여 배양한 다음, 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 정제하였다. 전과정 동안 시료를 취하여 효소 수득률과 같은 파라미터를 평가하였다. 하기 제공되는 공정의 설명은 생물반응기 개시와 피드 배지 부피, 이동 세포밀도, 및 세척과 용출부피와 같은 것들에 대한 대표적인 설명을 나타낸다. 정확한 수는 각 배치마다 약간씩 다르며, 표 3 내지 10에 상세히 나와 있다.

[0758] 3D35M 세포의 4개의 바이알을 37℃ 항온조에서 해동하고, 100nM 메토트렉세이트 및 40mL/L GlutaMAX가 함유된 CD CHO를 첨가하고, 세포를 원심분리하였다. 세포를 신선배지 20mL을 함유한 125mL 쉐이커 플라스크에서 재-현탁시키고, 37℃, 7% CO_2 배양기에 두었다. 세포를 125mL 쉐이커 플라스크에서 40mL까지 확장시켰다. 세포밀도가 $1.5\text{-}2.5\text{x}10^6$ 세포/mL에 도달했을 때, 배양물을 100mL 배양부피로 125mL 스피너 플라스크 내로 확장시켰다. 플라스크를 37℃, 7% CO_2에서 배양하였다. 세포밀도가 $1.5\text{-}2.5\text{x}10^6$ 세포/mL에 도달했을 때, 배양물을 200mL 배양부피로 250mL 스피너 플라스크 내로 확장시키고, 플라스크를 37℃, 7% CO_2에서 배양하였다. 세포밀도가 $1.5\text{-}2.5\text{x}10^6$ 세포/mL에 도달했을 때, 배양물을 800mL 배양부피로 1L 스피너 플라스크 내로 확장시키고, 37℃, 7% CO_2에서 배양하였다. 세포밀도가 $1.5\text{-}2.5\text{x}10^6$ 세포/mL에 도달했을 때, 배양물을 5L 배양부피로 6L 스피너 플라스크 내로 확장시키고, 37℃, 7% CO_2에서 배양하였다. 세포밀도가 $1.5\text{-}2.5\text{x}10^6$ 세포/mL에 도달했을 때, 배양물을 20L 배양부피로 36L 스피너 플라스크 내로 확장시키고, 37℃, 7% CO_2에서 배양하였다.

[0759] 125L 반응기를 121℃, 20PSI에서 증기로 멸균하고, CD CHO 배지 65L를 첨가하였다. 사용전, 반응기의 오염을 점검하였다. 36L 스피너 플라스크 내 세포밀도가 $1.8\text{-}2.5\text{x}10^6$ 세포/mL에 도달했을 때, 20L 세포배양물을 36L 스피너 플라스크로부터 125L 생물반응기(Braun)로 옮겨, 최종부피는 85L, 파종밀도(seeding density)는 약 4×105 세포/mL를 얻었다. 파라미터는 온도설정점, 37℃; pH:7.2; 용존산소:25%±10%; 임펠러(Impeller) 속도 50rpm; 용기압력 3psi; 공기스파지(Sparge) 1L/분; 공기오버레이: 1L/분이었다. 세포계수, pH 검사, 배지분석, 단백질 생산 및 체류(retention)를 위해 매일 반응기를 샘플링하였다. 작동(run) 동안에 영양분 피드(feeds)를 첨가하

였다. 6일에, 피드#1 배지(CD CHO + 50g/L 글루코스 + 40mL/L GlutaMAX™-1) 3.4L를 첨가하고, 배양온도를 36.5℃로 변경하였다. 9일에, 피드#2 배지(CD CHO + 50g/L 글루코스 + 40mL/L GlutaMAX™-1 + 1.1g/L 부티르산 나트륨) 3.5L를 첨가하고, 배양온도를 36℃로 변경하였다. 11일에, 피드#3 배지(CD CHO + 50g/L 글루코스 + 40mL/L GlutaMAX™-1 + 1.1g/L 부티르산 나트륨) 3.7L를 첨가하고, 배양온도를 35.5℃로 변경하였다. 14일에서 또는 세포의 생존률이 50% 이하로 감소됐을 때, 반응기를 수확하였다. 상기 공정 결과, 8백만 세포/mL의 최대세포밀도와 1600유닛/ml의 효소활성을 가지는 가용성 rHuPH20이 생산되었다. 수확시, 시험관내 및 생체내의 마이코플라스마(mycoplasma), 미생물부하도(bioburden), 내독소(endotoxin), 바이러스, 바이러스 입자를 위한 투과전자현미경(transmission electron microscopy, TEM) 및 효소활성을 위해 배양물을 샘플링하였다.

[0760] 100리터 생물반응기 세포배양 수확물을 폴리에테르설폰 배지(Sartorius)를 가지는 일련의 일회용 캡슐필터를 통하여 먼저 8.0μm 심층캡슐, 0.65μm 심층캡슐, 0.22μm 캡슐을 통과, 그리고 최종적으로 0.22μm Sartopore 2000cm2 필터를 통과한 후 100L 멸균 저장백 내로 여과하였다. 배양물을 스피랄 폴리에테르설폰 30kDa MWCO 필터(Millipore)가 있는 2개의 TFF를 이용하여 10× 농축시킨 다음, 0.22μm 최종필터 내로 20L 멸균 저장백 내로 HEPES, 25mM Na_2SO_4, pH 7.0으로 6× 완충액-교환하였다. 표 10은 세포배양, 수확, 농축 및 완충액-교환 단계와 관련된 모니터링 데이터를 제공한다.

[0761] **[표 10] 세포배양, 수확, 농축 및 완충액-교환 단계와 관련된 모니터링 데이터**

파라미터	HUA0406C	HUA04010C	HUA0415C	HUA0420C
해동으로부터 100L 생물반응기 접종까지의 시간 (일)	21	19	17	18
100L 접종밀도 (x 10^6 세포/ml)	0.45	0.33	0.44	0.46
대수적 성장에서 배가시간 (시간)	29.8	27.3	29.2	23.5
최대 세포밀도 (x 10^6 세포/ml)	5.65	8.70	6.07	9.70
수확 생존률 (%)	41	48	41	41
수확 역가 (U/ml)	1964	1670	991	1319
100-L 생물반응기내 시간 (일)	13	13	12	13
정화된 수확 부피 (mL)	81800	93300	91800	89100
정화된 수확 효소 분석 (U/mL)	2385	1768	1039	1425
농축 효소 분석 (U/mL)	22954	17091	8561	17785
완충액-교환된 농축 효소 분석 (U/ml)	15829	11649	9915	8679
여과된 완충액-교환된 농축 효소 분석 (U/mL)	21550	10882	9471	8527
완충액-교환된 농축 부피 (mL)	10699	13578	12727	20500
비율 효소 유니트 농도/수확	0.87	0.96	1.32	1.4

[0762]

[0763] Q 세파로즈(Pharmacia) 이온교환 칼럼(3L 레진, 높이=20cm, 직경=14cm)을 준비하였다. pH, 전도도(conductivity) 및 내독소(LAL)를 측정하기 위하여 세척시료를 수집하였다. 칼럼을 칼럼부피 5배의 10mM 트리스, 20mM Na_2SO_4, pH 7.5로 평형화하였다. 농축되고 투석여과(diafiltered)된 수확물을 100cm/시간의 유속으로 Q 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼부피 5배의 10mM 트리스, 20mM Na_2SO_4, pH 7.5 및 10mM Hepes, 50mM NaCl, pH 7.0으로 칼럼을 세척하였다. 10mM Hepes, 400mM NaCl, pH 7.0으로 단백질을 용출시키고, 멸균백 내로 0.22μm 최종필터를 통하여 여과하였다.

[0764] 다음에 페닐-세파로즈(Pharmacia) 소수결합 크로마토그래피를 수행하였다. 페닐-세파로즈(PS) 칼럼(9.1L 레진, 높이=29cm, 직경=20cm)을 준비하였다. 칼럼부피 5배의 5mM 포타슘 포스페이트, 0.5M 암모늄 설페이트, 0.1mM $CaCl_2$, pH 7.0으로 칼럼을 평형화하였다. 상기 단백질 용출물을 2M 암모늄 설페이트, 1M 포타슘 포스페이트 및

1M $CaCl_2$ 저장용액으로, 최종농도가 각각 5mM, 0.5M 및 0.1mM이 되도록 보충하였다. 단백질을 100cm/시간의 유속으로 PS 칼럼 상에 로딩하였다. 5mM 포타슘 포스페이트, 0.5M 암모늄 설페이트 및 0.1mM $CaCl_2$ pH 7.0을 100cm/시간으로 첨가하였다. 통과흐름(flow through)을 멸균백 내로 0.22μm 최종필터를 통과시켰다.

[0765] 칼럼부피 5배의 5mM 포타슘 포스페이트, 0.5M 암모늄 설페이트로 평형화된 아미노페닐 보로네이트 칼럼(ProMedics)(6.3L 레진, 높이=20cm, 직경=20cm)상에 PS-정제된 단백질을 로딩하였다. 단백질을 100cm/시간의 유속으로 칼럼을 통과시키고, 5mM 포타슘 포스페이트, 0.5M 암모늄 설페이트, pH 7.0으로 칼럼을 세척하였다. 그리고 나서 20mM 비신, 100mM NaCl, pH 9.0으로 칼럼을 세척하고, 단백질을 멸균필터를 통하여 20L 멸균백 내로 50mM Hepes, 100mM NaCl pH 6.9로 용출시켰다. 용출물의 미생물부하도, 단백질 농도, 효소활성을 측정하였다.

[0766] 히드록시아파타이트(HAP) 칼럼(BioRad)(1.6L 레진, 높이=10cm, 직경=14cm)을 5mM 포타슘 포스페이트, 100mM NaCl, 0.1mM $CaCl_2$, pH 7.0으로 평형화하였다. 세척시료를 수확하고, pH, 전도도 및 내독소(LAL) 분석을 측정하였다. 아미노페닐 보로네이트 정제된 단백질을 포타슘 포스페이트 및 $CaCl_2$를 보충하여 최종농도가 5mM 포타슘 포스페이트 및 0.1mM $CaCl_2$를 수득하고, 100cm/시간의 유속으로 HAP 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 5mM pH 7.0 포타슘 포스페이트, 100mM NaCl, 0.1mM $CaCl_2$로 세척한 다음, 10mM pH 7.0 포타슘 포스페이트, 100mM NaCl, 0.1mM $CaCl_2$로 세척하였다. 단백질을 70mM pH 7.0 포타슘 포스페이트로 용출시키고, 5L 멸균백 내로 0.22μm 필터를 통하여 여과하였다. 용출물의 미생물부하도, 단백질 농도, 효소활성을 측정하였다.

[0767] 그리고 나서 HAP-정제된 단백질을 압력탱크를 거쳐 20nM 바이러스 제거필터를 통하여 펌핑(pump)하였다. 단백질을 DV20 압력탱크 및 필터(Pall Corporation)에 첨가하고, 멸균 20L 저장백 내로 20nm 구멍이 있는 Ultipor DV20 필터(Pall Corporation)를 통과시켰다. 여과물의 단백질 농도, 효소활성, 올리고당, 단당류 시알산(sialic acid) 프로파일링 및 공정-관련 불순물을 측정하였다. 그다음 여과물내 단백질을 10kDa 분자량 차단(MWCO) Sartocon Slice 접선유동여과(TFF) 시스템(Sartorius)을 이용하여 1mg/mL로 농축하였다. Hepes/식염수 용액(10mM Hepes, 130mM NaCl, pH 7.0)으로 세척함으로써 먼저 필터를 준비하고, pH 및 전도도를 위해 투과액을 샘플링하였다. 농축후, 농축된 단백질을 샘플링하여 단백질 농도 및 효소활성을 측정하였다. 농축된 단백질에 대하여 최종완충액: 10mM Hepes, 130mM NaCl, pH7.0으로 6× 완충액-교환을 수행하였다. 농축된 단백질을 20L 멸균백 내로 0.22μm 필터를 통과시켰다. 단백질을 샘플링하여 단백질 농도, 효소활성, 유리 설프히드릴기, 올리고당 프로파일링 및 삼투압(osmolarity)을 측정하였다.

[0768] 표 11 내지 17은 각각의 3D35M 세포 로트(lot)에 대한, 상기에서 기술된 각각의 정제단계와 관련된 모니터링 데이터를 제공한다.

[0769] **[표 11] Q 세파로즈 칼럼 데이터**

[0770]

파라미터	HUA0406C	HUA0410C	HUA0415C	HUA0420C
로딩 부피 (mL)	10647	13524	12852	20418
로딩 부피/레진 부피 비율	3.1	4.9	4.5	7.3
칼럼 부피 (mL)	2770	3840	2850	2880
용출물 부피 (mL)	6108	5923	5759	6284
용출물의 단백질 농도 (mg/mL)	2.8	3.05	2.80	2.86
용출물 효소 분석 (U/mL)	24493	26683	18321	21052
효소 수득율 (%)	65	107	87	76

[0771] [표 12] 페닐 세파로즈 칼럼 데이터

파라미터	HUA0406C	HUA0410C	HUA0415C	HUA0420C
저장용액 첨가전 부피 (ml)	5670	5015	5694	6251
로딩 부피 (mL)	7599	6693	7631	8360
칼럼 부피 (mL)	9106	9420	9340	9420
로딩 부피/레진 부피 비율	0.8	0.71	0.82	0.89
용출물 부피 (mL)	16144	18010	16960	17328
용출물의 단백질 농도 (mg/mL)	0.4	0.33	0.33	0.38
용출물 효소 분석 (U/mL)	8806	6585	4472	7509
단백질 수득율 (%)	41	40	36	37
효소 수득율 (%)	102	88	82	96

[0772]

[0773] [표 13] 아미노 페닐 보로네이트 칼럼 데이터

파라미터	HUA0406C	HUA0410C	HUA0415C	HUA0420C
로딩 부피 (mL)	16136	17958	16931	17884
로딩 부피/레진 부피 비율	2.99	3.15	3.08	2.98
칼럼 부피 (mL)	5400	5700	5500	5300
용출물 부피 (mL)	17595	22084	20686	19145
용출물의 단백질 농도 (mg/mL)	0.0	0.03	0.03	0.04
여과된 용출물의 단백질 농도 (mg/mL)	미시험됨	0.03	0.00	0.04
용출물 효소 분석 (U/mL)	4050	2410	1523	4721
단백질 수득율 (%)	0	11	11	12
효소 수득율 (%)	미측정됨	41	40	69

[0774]

[0775] [표 14] 히드록시아파타이트 칼럼 데이터

파라미터	HUA0406C	HUA0410C	HUA0415C	HUA0420C
저장용액 첨가전 부피 (mL)	16345	20799	20640	19103
로딩 부피/레진 부피 비율	10.95	13.58	14.19	12.81
칼럼 부피 (mL)	1500	1540	1462	1500
로딩 부피 (mL)	16429	20917	20746	19213
용출물 부피 (mL)	4100	2415	1936	2419
용출물의 단백질 농도 (mg/mL)	not tested	0.24	0.17	0.23
여과된 용출물의 단백질 농도 (mg/mL)	NA	NA	0.17	NA
용출물 효소 분석 (U/mL)	14051	29089	20424	29826
단백질 수득율 (%)	미시험됨	93	53	73
효소 수득율 (%)	87	118	140	104

[0776]

[0777] [표 15] DV20 여과 데이터

파라미터	HUA0406C	HUA0410C	HUA0415C	HUA0420C
시작 부피 (mL)	4077	2233	1917	2419
여과물 부피 (mL)	4602	3334	2963	3504
여과물의 단백질 농도 (mg/mL)	0.1	NA	0.09	NA
여과된 용출물의 단백질 농도 (mg/mL)	NA	0.15	0.09	0.16
단백질 수득율 (%)	미시험됨	93	82	101

[0778]

[0779] [표 16] 최종농도 데이터

파라미터	HUA0406C	HUA0410C	HUA0415C	HUA0420C
시작 부피 (mL)	4575	3298	2963	3492
농축물 부피 (mL)	562	407	237	316
농축물의 단백질 농도 (mg/mL)	0.9	1.24	1.16	1.73
단백질 수득율 (%)	111	102	103	98

[0780]

[0781] [표 17] 최종제형으로 완충액-교환 데이터

파라미터	HUA0406C	HUA0410C	HUA0415C	HUA0420C
시작 부피 (mL)	562	407	237	316
완충-교환된 농축물 최종 부피 (mL)	594	516	310	554
농축물의 단백질 농도 (mg/mL)	1.00	0.97	0.98	1.00
여과된 농축물의 단백질 농도 (mg/mL)	0.95	0.92	0.95	1.02
단백질 수득율 (%)	118	99	110	101

[0782]

[0783] 정제되고 농축된 가용성 rHuPH20 단백질을 5mL 및 1mL 충전부피(fill volume)의 멸균 바이알에 무균적으로 충전하였다. 단백질을 오퍼레이터-조절 펌프로 0.22μm 필터를 통과시키고, 상기 펌프는 중량판독(gravimetric readout)을 이용하여 바이알을 충전하는데 사용된다. 바이알의 마개(stoppers)를 닫고, 가열한 캡으로 고정하였다. 닫힌 바이알의 외부입자를 가시적으로 검사하고, 라벨을 붙였다. 라벨링 후, 바이알을 1분 이하 동안 액체 질소에서 담가서 급속동결시켜 -15℃ 이하(-20±5℃)에 보관하였다.

[0784] **실시예 14**

[0785] **가용성 인간 PH20(rHuPH20)을 함유하는 Gen2 세포의 생산**

[0786] 실시예 12에서 기술된 Gen1 3D35M 세포주를 더 고수준의 메토트렉세이트로 적응시켜 세대 2(Gen2) 클론을 생산하였다. 확립된 메토트렉세이트-함유 배양물로부터 4mM GlutaMAX™-1 및 1.0μM 메토트렉세이트를 함유한 CD CHO 배지내로 3D35M 세포를 접종하였다. 세포를 37℃, 7% CO_2 습식배양기에서 46일의 기간에 걸쳐 성장시키고, 이들을 9번 계대함으로써 더 고수준의 메토트렉세이트로 적응시켰다. 상기 증폭된 세포집단을 2.0μM 메토트렉세이트를 함유한 96-웰 조직배양 플레이트에서 한계희석법으로 클로닝하였다. 약 4주후, 클론을 확인하고, 확장을 위해 클론 3E10B를 선택하였다. 3E10B 세포를 20 계대 동안 4mM GlutaMAX™-1 및 2.0μM 메토트렉세이트를 함유한 CD CHO 배지에서 성장시켰다. 3E10B 세포주의 마스터 세포은행(master cell bank: MCB)을 만들고, 후속 연구를 위해 동결해서 사용하였다.

[0787] 4mM GlutaMAX™-1 및 4.0μM 메토트렉세이트를 함유한 CD CHO 배지에서 3E10B 세포를 배양함으로써 세포주를 계속 증폭하였다. 12번째 계대후, 세포를 연구세포은행(RCB)으로서 바이알에 동결시켰다. RCB의 한 바이알을 해동하고, 8.0μM 메토트렉세이트를 함유한 배지에서 배양하였다. 5일후, 배지내 메토트렉세이트 농도는 16.0μM로 증가되었고, 18일후에는 20.0μM로 증가되었다. 20.0μM 메토트렉세이트를 함유한 배지내 8번째 계대세포를 4mM GlutaMAX™-1 및 20.0μM 메토트렉세이트를 함유한 CD CHO 배지를 함유한 96-웰 조직배양 플레이트에서 한계희

석법으로 클로닝하였다. 5-6주후 클론을 확인하고, 20.0μM 메토트렉세이트를 함유한 배지에서 확장을 위해 클론 2B2를 선택하였다. 11번째 계대후, 2B2 세포를 연구세포은행(research cell bank: RCB)로서 바이알에 동결시켰다.

[0788] 생성된 2B2 세포는 가용성 재조합 인간 PH20(rHuPH20)을 발현하는 디하이드로폴레이트 리덕타제 결핍(dhfr-) DG44 CHO 세포이다. 가용성 PH20은 약 206카피/세포의 카피수로 2B2 세포에 존재한다. rHuPH20-특이적인 프로브를 이용한 Spe I-, Xba I- 및 BamH I/Hind III-소화된 게놈(genomic) 2B2 세포 DNA의 서던블롯(southern blot) 분석은 다음의 제한효소분해(restriction digest) 프로파일을 나타내었다: Spe I으로 소화된 DNA에서 ~7.7kb의 한개의 주된 혼성화밴드(hybridizing band) 및 네개의 작은 혼성화밴드(~13.9, ~6.6, ~5.7 및 ~4.6kb); Xba I으로 소화된 DNA에서 ~5.0kb의 한개의 주된 혼성화밴드 및 두개의 작은 혼성화밴드(~13.9 및 ~6.5kb); BamH I/Hind III으로 소화된 2B2 DNA를 이용하여 관찰된 ~1.4kb의 한개의 단일 혼성화밴드.

[0789] **실시예 15**

[0790] **A. 300L 생물반응기 세포배양물에서 Gen2 가용성 rHuPH20의 생산**

[0791] HZ24-2B2 바이알을 해동하고, 20μM 메토트렉세이트 및 GlutaMAX™-1(Invitrogen)이 보충된 CD-CHO 배지(Invitrogen, Carlsbad, CA)에서 36L 스피너 플라르크를 통하여 쉐이커 플라스크로부터 확장시켰다. 요약하면, 세포의 바이알을 37℃ 항온조에서 해동하고, 배지를 첨가하여 세포를 원심분리하였다. 세포를 신선배지 20mL이 있는 125mL 쉐이커 플라스크에 재-현탁시키고, 37℃, 7% CO_2 배양기에 두었다. 세포를 125mL 쉐이커 플라스크에서 40mL까지 확장시켰다. 세포밀도가 $1.5x10^6$ 세포/mL 초과에 도달했을 때, 배양물을 100mL 배양부피로 125mL 스피너 플라스크 내로 확장시켰다. 플라스크를 37℃, 7% CO_2에서 배양하였다. 세포밀도가 $1.5x10^6$ 세포/mL 초과에 도달했을 때, 배양물을 200mL 배양부피로 250mL 스피너 플라스크 내로 확장시키고, 플라스크를 37℃, 7% CO_2에서 배양하였다. 세포밀도가 $1.5x10^6$ 세포/mL 초과에 도달했을 때, 배양물을 800mL 배양부피로 1L 스피너 플라스크 내로 확장시키고, 37℃, 7% CO_2에서 배양하였다. 세포밀도가 $1.5x10^6$ 세포/mL 초과에 도달했을 때, 배양물을 5000mL 배양부피로 6L 스피너 플라스크 내로 확장시키고, 37℃, 7% CO_2에서 배양하였다. 세포밀도가 $1.5x10^6$ 세포/mL 이상에 도달했을 때, 배양물을 32L 배양부피로 36L 스피너 플라스크 내로 확장시키고, 37℃, 7% CO_2에서 배양하였다.

[0792] 400L 반응기를 멸균하고, CD-CHO 배지 230mL을 첨가하였다. 사용전, 반응기의 오염을 점검하였다. 약 30L의 세포를 36L 스피너 플라스크로부터 접종밀도 mL당 $4.0x10^5$개 생존세포 및 총부피 260L로, 400L 생물반응기(Braun)로 옮겼다. 파라미터는 온도설정점, 37℃; 임펠러속도 40-55rpm; 용기압력 3psi; 공기스파지(Sparge) 0.5-1.5L/분; 공기오버레이: 3L/분이었다. 세포계수, pH 검사, 배지분석, 단백질 생산 및 체류를 위해 반응기를 매일 샘플링하였다. 또한, 작동 동안에 영양분 피드를 첨가하였다. 120시간(5일)에, 피드#1 배지(4×CD-CHO + 33g/L 글루코스 + 160mL/L GlutaMAX™-1 + 83mL/L 이스톨레이트 + 33mg/L rHuInsulin) 10.4L를 첨가하였다. 168시간(7일)에, 피드#2 배지(2×CD-CHO + 33g/L 글루코스 + 80mL/L GlutaMAX™-1 + 167mL/L 이스톨레이트 + 0.92g/L 부티르산 나트륨) 10.8L를 첨가하고, 배양온도를 36.5℃로 변경하였다. 216시간(9일)에, 피드#3 배지(1×CD-CHO + 50g/L 글루코스 + 50mL/L GlutaMAX™-1 + 250mL/L 이스톨레이트 + 1.80g/L 부티르산 나트륨) 10.8L를 첨가하고, 배양온도를 36℃로 변경하였다. 264시간(11일)에, 피드#4 배지(1×CD-CHO + 33g/L 글루코스 + 33mL/L GlutaMAX™-1 + 250mL/L 이스톨레이트 + 0.92g/L 부티르산 나트륨) 10.8L를 첨가하고, 배양온도를 35.5℃로 변경하였다. 피드배지의 첨가는 생산의 최종단계에서 가용성 rHuPH20의 생산을 크게 향상시키는 것으로 관찰되었다. 14일 또는 15일에서, 또는 세포의 생존률이 40% 이하로 감소했을 때, 반응기를 수확하였다. 상기 공정은, 12백만 세포/mL의 최대세포밀도와 ml당 17000유닛의 최종 생산성의 결과를 가져왔다. 수확시, 시험관내 및 생체내의 마이코플라스마, 미생물부하도, 내독소 및 바이러스, 투과전자현미경(TEM) 및 효소활성을 위해 배양물을 샘플링하였다.

[0793] 4-8μm 등급의 규조토(diatomaceous earth) 층 및 1.4-1.1μm 등급의 규조토 층을 각각 함유하는 4개의 밀리스택 여과시스템 모듈(Millistak filtration system module, Millipore)을 통하여 연동펌프에 의해 배양물을 펌핑(pump)한 다음, 셀룰로오스 막을, 그다음 0.4-0.11μm 등급의 규조토 층 및 0.1μm 미만 등급의 규조토 층을 함유하는 2번째 단일 밀리스택 여과시스템(Millipore)을 통과후, 그다음 셀룰로오스 막을, 그다음 350L 용량의

멸균 일회용 연성(flexible) 백 내로 0.22㎛ 최종필터를 통과시켰다. 수확된 세포배양 유체를 10mM EDTA 및 10mM 트리스로 보충하여 pH 7.5가 되었다. 4개의 Sartoslice TFF 30kDa 분자량 차단(MWCO) 폴리에테르 설폰(PES) 필터(Sartorious)를 이용하여 접선유동여과(TFF) 장치로 배양물을 10× 농축시킨 다음, 0.22㎛ 최종필터 내로 50L 멸균 저장백 내로 10mM 트리스, 20mM Na_2SO_4, pH 7.5로 10× 완충액-교환시켰다.

[0794] 농축되고 투석여과된 수확물을 바이러스에 대하여 불활성화시켰다. 바이러스 불활성화 전에, 10% 트리톤 X-100, 3% 트리(n-부틸) 포스페이트(TNBP) 용액을 준비하였다. 농축되고 투석여과된 수확물을 Q 칼럼에서 정제하기 전 즉시 36L 유리 반응용기에서 1시간 동안 1% 트리톤 X-100, 0.3% TNBP에 노출시켰다.

[0795] **B. Gen2 가용성 rHuPH20의 정제**

[0796] Q 세파로즈(Pharmacia) 이온교환 칼럼(9L 레진,H=29cm, D=20cm)을 준비하였다. pH, 전도도 및 내독소(LAL) 분석을 위하여 세척시료를 수집하였다. 칼럼부피 5배의 10mM 트리스, 20mM Na_2SO_4, pH 7.5로 칼럼을 평형화하였다. 바이러스 불활성화후, 농축되고 투석여과된 수확물을 100cm/시간의 유속으로 Q 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼부피 5배의 10mM 트리스, 20mM Na_2SO_4, pH 7.5 및 10mM Hepes, 50mM NaCl, pH 7.0으로 칼럼을 세척하였다. 10mM Hepes, 400mM NaCl, pH 7.0을 가지고 0.22㎛ 최종필터 내로, 멸균백 내로 단백질을 용출시켰다. 용출물 시료의 미생물부하도, 단백질 농도, 히알루로니다아제 활성을 측정하였다. 상기 교환의 시작과 끝에 A280 흡광도를 측정하였다.

[0797] 페닐-세파로즈(Pharmacia) 소수결합 크로마토그래피를 다음으로 수행하였다. 페닐-세파로즈(PS) 칼럼(19-21L 레진, H=29cm, D=30cm)을 준비하였다. 세척물을 수집하고, pH, 전도도 및 내독소(LAL 분석)을 위하여 샘플링하였다. 칼럼을 칼럼부피 5배의 5mM 포타슘 포스페이트, 0.5M 암모늄 설페이트, 0.1mM $CaCl_2$, pH7.0으로 평형화시켰다. Q 세파로즈 칼럼으로부터 단백질 용출물을 2M 암모늄 설페이트, 1M 포타슘 포스페이트 및 1M $CaCl_2$ 저장용액으로 보충하여, 최종농도가 각각 5mM, 0.5M 및 0.1mM이 되었다. 단백질을 100cm/시간의 유속으로 PS 칼럼 상에 로딩하고, 칼럼 통과유체(flow thru)을 수집하였다. 칼럼을 100cm/시간으로 5mM 포타슘 포스페이트, 0.5M 암모늄 설페이트 및 0.1mM $CaCl_2$ pH7.0으로 세척하고, 세척물을 수집된 통과유체에 첨가하였다. 칼럼 세척물과 합쳐진, 통과유체를 멸균백 내로 0.22㎛ 최종필터를 통과시켰다. 미생물부하도, 단백질 농도 및 효소활성을 위하여 통과유체를 샘플링하였다.

[0798] 아미노페닐 보로네이트 칼럼(Promtics)을 준비하였다. 세척물을 수집하고, pH, 전도도 및 내독소(LAL 분석)을 위하여 샘플링하였다. 칼럼을 칼럼부피 5배의 5mM 포타슘 포스페이트, 0.5M 암모늄 설페이트로 평형화시켰다. 정제된 단백질을 포함한 PS 통과유체를 100cm/시간의 유속으로 아미노페닐 보로네이트 칼럼 상에 로딩하였다. 칼럼을 5mM 포타슘 포스페이트, 0.5M 암모늄 설페이트, pH7.0으로 세척하였다. 칼럼을 20mM 비신, 0.5M 암모늄 설페이트, pH9.0으로 세척하였다. 칼럼을 20mM 비신, 100mM 염화나트륨, pH9.0으로 세척하였다. 단백질을 50mM Hepes, 100mM NaCl, pH6.9로 용출하고, 멸균백 내로 멸균필터를 통과시켰다. 용출된 시료의 미생물부하도, 단백질 농도 및 효소활성을 측정하였다.

[0799] 히드록시아파타이트(HAP) 칼럼(BioRad)을 준비하였다. 상기 세척물을 수집하고, pH, 전도도 및 내독소(LAL 분석)를 측정하였다. 5mM 포타슘 포스페이트, 100mM NaCl, 0.1mM $CaCl_2$, pH 7.0으로 칼럼을 평형화하였다. 아미노페닐 보로네이트 정제된 단백질을 최종농도 5mM의 포타슘 포스페이트 및 0.1mM $CaCl_2$로 보충하고, 100cm/시간의 유속으로 HAP 칼럼 상에 로딩하였다. 5mM pH 7 포타슘 포스페이트, 100mM NaCl, 0.1mM $CaCl_2$로 칼럼을 세척하였다. 다음에 10mM pH 7 포타슘 포스페이트, 100mM NaCl, 0.1mM $CaCl_2$로 칼럼을 세척하였다. 단백질을 70mM pH 7.0 포타슘 포스페이트로 용출시키고, 멸균백 내로 0.22㎛ 멸균필터를 통과시켰다. 용출된 시료의 미생물부하도, 단백질 농도 및 효소활성을 측정하였다.

[0800] 그리고 나서 HAP-정제된 단백질을 바이러스 제거필터를 통과시켰다. 멸균 Viosart 필터(Sartorius)를 먼저 70mM pH 7.0 포타슘 포스페이트 2L로 세척하여 준비하였다. 사용전, pH 및 전도도를 위하여 여과된 완충액을 샘플링하였다. HAP-정제된 단백질을 20nM 바이러스 제거필터를 통하여 연동펌프를 거쳐 펌핑하였다. 70mM pH 7.0 포타슘 포스페이트내 여과된 단백질을 멸균백 내로 0.22㎛ 멸균필터를 통과시켰다. 바이러스 여과된 시료의 단백질 농도, 효소활성, 올리고당, 단당류 및 시알산 프로파일링을 측정하였다. 또한 시료의 공정 관련 불순물(process related impurities)을 측정하였다.

[0801] 다음으로 여과물내 단백질을 10kDa 분자량 차단(MWCO) Sartocon Slice 접선유동여과(TFF) 시스템(Sartorius)을

이용하여 10mg/mL로 농축시켰다. 필터를 먼저 10mM 히스티딘, 130mM NaCl, pH 6.0으로 세척하여 준비하고, pH 및 전도도를 위해 투과물을 샘플링하였다. 농축후, 농축된 단백질을 샘플링하여 단백질 농도 및 효소활성을 측정하였다. 농축된 단백질에 대하여 최종완충액: 10mM 히스티딘, 130mM NaCl, pH 6.0 내로 6× 완충액-교환을 수행하였다. 완충액-교환후, 농축된 단백질을 20L 멸균백 내로 0.22μm 필터를 통과시켰다. 단백질을 샘플링하여 단백질 농도, 효소활성, 유리 설프하이드릴기, 올리고당 프로파일링 및 삼투압을 측정하였다.

[0802] 그리고 나서 멸균여과된 벌크 단백질을 30mL 멸균 테프론 바이알(Nalgene) 내로 20mL씩 무균적으로 분주하였다. 그다음 바이알을 급속동결시키고, -20±5℃에서 보관하였다.

[0803] **C. Gen1 가용성 rHuPH20 및 Gen2 가용성 rHuPH20의 생산과 정제의 비교**

[0804] 300L 생물반응기 세포배양물내 Gen2 가용성 rHuPH20의 생산 및 정제는 100L 생물반응기 세포배양물내 Gen1 가용성 rHuPH20의 생산 및 정제(실시예 13.B에 기술됨)와 비교하여 프로토콜상의 약간의 변화가 있다. 표 18은 상기 방법 간에 단순한 스케일업 변화뿐만 아니라 실시예의 차이를 기재하고 있다.

[0805] **[표 18]**

[0806]

공정 차이	Gen1 가용성 rHuPH20	Gen2 가용성 rHuPH20
세포주	3D35M	2B2
세포 접종물의 확장에 사용된 배지	0.10μM 메토트렉세이트 (0.045mg/L) 함유	20μM 메토트렉세이트(9mg/L) 함유
6L 배양물 내 배지 계속	0.10μM 메토트렉세이트 함유	메토트렉세이트 미함유
36L 스피너 플라스크	기계 없음 20L 작동부피	pH, 용존산소, 스파지 및 오버레이 가스 흐름속도를 모니터하고 조절하는 기구 장착, 32L 작동부피
생물반응기 내 최종 작동부피	125L 생물반응기 내 약 100L (초기 배양부피 + 65L)	400L 생물반응기 내 약 300L (초기 배양부피 + 260L)
최종 생물반응기 내 배양배지	rHuInsulin 없음	5.0mg/L rHuInsulin
배지 피드 부피	생물반응기 세포배양물 부피의 4%, 즉 3.4, 3.5 및 3.7L로 조정하여, ~92L의 목적 생물반응기 부피 생산	생물반응기 세포배양물 부피의 4%, 즉 10.4, 10.8, 11.2 및 11.7L로 조정하여, ~303L의 목적 생물반응기 부피 생산
배지 피드	피드#1 배지: CD CHO + 50g/L 글루코스 + 8mM GlutaMAX™-1 피드#2: CD CHO + 50g/L 글루코스 + 8mM GlutaMAX + 1.1g/L 부티르산 나트륨 피드#3: CD CHO + 50g/L 글루코스 + 8mM GlutaMAX + 1.1g/L 부티르산 나트륨	피드#1 배지: 4x CD-CHO + 33g/L 글루코스 + 32mM Glutamax + 16.6g/L 이스톨레이트 + 33mg/L rHuInsulin 피드#2: 2x CD-CHO + 33g/L 글루코스 + 16mM Glutamax + 33.4g/L 이스톨레이트 + 0.92g/L 부티르산 나트륨 피드#3: 1x CD-CHO + 50g/L 글루코스 + 10mM Glutamax + 50g/L 이스톨레이트 + 1.80g/L 부티르산 나트륨 피드#4: 1x CD-CHO + 33g/L 글루코스 + 6.6mM Glutamax + 50g/L 이스톨레이트 + 0.92g/L 부티르산 나트륨

생물반응기 세포배양물의 여과	일련의 4개의 폴리에테르설폰 필터 (8.0㎛, 0.65㎛, 0.22㎛ 및 0.22㎛) 100L 저장백	1단계 - 4-8㎛ 등급의 규조토 층 및 1.4-1.1㎛ 등급의 규조토 층을 각각 함유한, 평행의 4개의 모듈, 그다음 셀룰로오스 막 2단계 - 0.4-0.11㎛ 등급의 규조토 층 및 0.1㎛ 미만 등급의 규조토 층을 함유한, 단일 모듈, 그다음 셀룰로오스 막 3단계 - 0.22㎛ 폴리에테르설폰 필터 300L 저장백 수확된 세포배양물을 10mM EDTA, 10mM 트리스로 보충하여 pH 7.5가 됨
크로마토그래피전 농축 및 완충액-교환	Millipore Spiral 폴리에테르설폰 30K MWCO 필터를 가지는 2 TFT로 농축 10mM Hepes, 25mM NaCl, pH 7.0으로 농축물 6x를 완충액-교환 20L 멸균 저장백	4개의 Sartorious Sartoslice TFF 30K MWCO 필터를 이용하여 농축 10mM 트리스, 20mM Na_2SO_4, pH 7.5로 농축물 10x를 완충액-교환 50L 멸균 저장백
크로마토그래피전 바이러스 불활성화	없음	1% 트리톤 X-100, 0.3% 트리부틸 포스페이트, pH 7.5로 바이러스 불활성화 수행
첫번째 정제단계 (Q 세파로즈)	흡광도 판독 안함	초기 및 끝에 A280 측정
크로마토그래피후 바이러스 여과	Pall DV-20 필터 (20 nm)	Sartorius Virosart 필터 (20 nm)
크로마토그래피후 농축 및 완충액-교환	Hepes/식염수 pH 7.0 완충액 1mg/ml로 단백질 농축	히스티딘/식염수, pH 6.0 완충액 10 mg/ml로 단백질 농축

[0807]

[0808] **실시예 16.**

[0809] **가용성 rHuPH20의 히알루로니다아제 활성 측정**

[0810] 세포배양물, 정제분획 및 정제된 용액과 같은 시료내 가용성 rHuPH20의 히알루로니다아제 활성은 탁도분석(tubidometric assay)을 이용하여 측정하였고, 상기 분석은 히알루론산이 혈청 알부민과 결합할 때 불용성 침천물을 형성하는 것에 기초한다. 가용성 rHuPH20을 정해진 기간의 시간(10분) 동안 히알루론산 나트륨(히알루론산)과 배양한 다음, 산성화된 혈청 알부민을 첨가하여 소화되지 않은 히알루론산 나트륨을 침전시킴으로써 활성을 측정하였다. 생성된 시료의 탁도를 30분의 발달(development)기간 후에 640nm에서 측정하였다. 히알루론산 나트륨 기질에 대한 효소활성에서 유래된 탁도감소는 가용성 rHuPH20 효소활성의 척도이다. 상기 방법은 가용성 rHuPH20 분석 작용참조표준(working reference standard)의 희석으로 만들어진 검정곡선을 이용하여 수행하고, 검정곡선과 비교하여 시료활성을 측정하였다.

[0811] 효소희석용액으로 시료 희석물을 조제하였다. 가수분해된 젤라틴 33.0±0.05mg을 50mM PIPES 반응 완충액(140mM NaCl, 50mM PIPES, pH 5.5) 25.0mL 및 SWFI 25.0mL에 용해하고, 25% Buminate 용액 0.2mL을 상기 혼합물 내로 희석하고 30초간 볼텍싱(vortexing)함으로써 효소희석용액을 준비하였다. 이를 사용하기 2시간 이내에 수행하고, 필요할 때까지 얼음위에서 보관하였다. 시료를 평가된 1-2U/mL로 희석하였다. 일반적으로, 각 단계당 최대희석은 1:100을 초과하지 않았으며, 초기 희석을 위한 초기 시료의 크기는 20㎕ 이상이었다. 분석을 수행하는데 필요한 최소 시료부피는: 공정 중 시료, FPLC 분획: 80㎕; 조직배양 상청액: 1mL; 농축된 재료 80㎕; 정제된 또는 최종단계의 재료: 80㎕이었다. 저 단백질 결합(Low Protein Binding) 96-웰 플레이트에서 트리플리케이트(triplicate)로 희석하고, 각각의 희석물 30㎕를 Optilux 블랙/클리어 보텀 플레이트(BD BioSciences)로 옮겼다.

[0812] 2.5U/mL 농도의 공지의 가용성 rHuPH20의 희석물을 효소희석용액으로 준비하여 검정곡선을 작성하고, Optilux 플레이트에 트리플리케이트로 첨가하였다. 희석물은 0U/mL, 0.25U/mL, 0.5U/mL, 1.0U/mL, 1.5U/mL, 2.0U/mL 및 2.5U/mL을 포함하였다. 효소희석용액 60㎕를 포함한 "공시약(Reagent blank)" 웰을 음성대조군으로서 플레이트에 포함시켰다. 그리고 나서 플레이트를 덮고, 37℃에서 5분 동안 히트블록(heat block)으로 가온하였다. 덮개

를 제거하고 플레이트를 10초간 진탕하였다. 진탕후, 플레이트를 히트블록에 되돌려 두고, MULTIDROP 384 액체 핸들링 장비를 SWFI 20.0mL내 가온한 0.25mg/mL 히알루론산 나트륨 용액(100mg 히알루론산 나트륨(LifeCore Biomedical)을 용해함으로써 조제된)으로 채웠다. 2-4시간 동안 또는 완전히 용해될 때까지, 2-8℃에서 회전시키거나/시키고 흔들어 혼합하였다. 반응 플레이트를 MULTIDROP 384로 옮기고, 시작키를 눌러서 각 웰 내로 히알루론산 나트륨 30μL를 분주하여 반응을 개시하였다. 그 다음 플레이트를 MULTIDROP 384로부터 제거하고, 플레이트 덮개를 교체하고, 히트블록으로 옮기기 전에 10초간 진탕하였다. 37℃에서 10분간 플레이트를 배양하였다.

[0813] 혈청 작용용액(serum working solution)으로 기계를 채우고 240μL로 부피설정을 변경함으로써 반응이 정지되도록 MULTIDROP 384를 준비하였다(혈청 저장용액 25mL[1부피의 말 혈청(Sigma)을 9부피의 500mM 아세테이트 완충용액으로 희석하고, 염산으로 pH를 3.1로 조정]을 500mM 아세테이트 완충용액 75mL내에). 플레이트를 히트블록으로부터 제거하여 MULTIDROP 384 위에 놓고, 혈청 작용용액 240μL를 웰로 분주하였다. 플레이트를 제거하고 10초간 플레이트 리더에서 진탕하였다. 추가 15분후에, 시료의 탁도를 640nm에서 측정하고, 각 시료의 효소활성(U/mL로)을 검정곡선에 맞춤(fitting)으로써 결정하였다.

[0814] 효소활성(U/ml)을 단백질 농도(mg/mL)로 나눔으로써 비활성도(U/mg)를 계산하였다.

[0815] **실시예 17**

[0816] **카텝신-L은 Zucker 랫트의 피하공간에서 섬유성 격막을 절단한다**

[0817] Zucker 랫트를 pH 5.3 MES 완충액내 90μg/ml 카텝신-L을 투여 처리하고, 피부절편에 대한 조직검사를 수행하여 섬유성 격막을 가시화하였다. 대조군으로써, 랫트를 pH 5.3 MES 완충액 단독으로 처리하였다. 절편을 고정하고, 실시예 5에서 기술된 바와 같이 콜라겐의 가시화를 위해 마센트리크롬 염색(Masson's Trichrome staining)을 하였다. 절편을 또한 헤마톡실린 및 에오신으로 염색하였다. 요약하면, 절편을 탈파라핀화하고, 물에 수화시켰다. 절편이 쩨커-고정된(Zenker-fixed) 경우, 요오드로 염화제2수은(mercuric chloride) 크리스탈을 제거하고, 티오황산나트륨(sodium thiosulphate)으로 세척하였다. 시료를 Mayer's 헤마톡실린으로 15분간 염색하고, 흐르는 수돗물로 20분간 세척하였다. 절편을 에오신의 나이 및 원하는 대조염색의 깊이에 따라 15초 내지 20분간 에오신으로 대조-염색하였다. 균등한 염색결과를 위하여, 슬라이드가 에오신에서 고정되기 전에 슬라이드를 여러번 살짝 담궜다. 과량의 에오신이 제거될 때까지 절편을 95% 알콜 및 무수알콜로 각각 2분의 2변화로 탈수시켰다. 각각 2분의 2변화를 가지고 크실렌으로 세척하기 전에 슬라이드를 현미경하에서 확인하였다. 절편을 퍼마운트(Permount) 또는 히스토클라드(Histoclad)로 봉입하였다. 결과는 산성 완충액만을 처리한 대조군 동물에서 피하 지방 소엽(hypodermal lobule)이 피부표면으로 수직으로 확장한 콜라겐 섬유성 격막의 복잡한 네트워크에 의해 분리되어 있음을 보여준다. 랫트에 카텝신-L 처리는 피하 섬유성 격막의 분해를 유발한다.

[0818] 카텝신-L 부재의 pH 5.3 MES 완충액, 또는 50mM pH 7.4. HEPES 완충액내 90μg/ml 카텝신-L 또는 90μg/ml 박테리아 콜라게나제으로 처리한 후, 섬유성 격막의 조직을 토끼 항-콜라겐 항체로 추가로 가시화하였다. 결과는 산성 MES 완충액만으로 처리한 대조군 랫트에서 정상 콜라겐 분포를 보여준다. 랫트의 카텝신-L 처리는 콜라겐 분해의 증거인 감소된 콜라겐 염색을 보여주었다. 그러나 콜라겐 분해는 랫트의 박테리아 콜라게나제 처리에 의해 훨씬 더 명확하였다. 이러한 결과는 카텝신-L이 박테리아 콜라게나제와 비교하여 콜라겐 분해의 더 큰 시간적(temporal) 조절이 있음을 입증한다.

[0819] **실시예 18**

[0820] **Zucker 랫트 진피에서 카텝신-L의 효소작용의 지속**

[0821] 카텝신-L의 효소작용의 지속을 2개의 상호보완적인 방법을 이용하여 Zucker 랫트의 진피에서 평가하였다: 웨스턴블롯 및 효소활성. 랫트에 에피네프린(2.5ug/mL)를 함유한 pH 5.3 rHuPH20 1200유닛/ml 1mL을 주사하여 혈관수축을 유도하였다. 그 다음 50 mM MES 완충액내 pH 5.3 재조합 카텝신-L 100μg/mL 1mL을 즉시 주사하였다. 주사부위에 절개하여, 주사후 3분부터 70분까지 20μL 및 200μL 에펜도르프 피펫으로 간질 관류액을 수집하였다. 상기 유체를 수행에 10에 기술한 바와 같이 콜라겐 분해에 대하여 웨스턴블롯으로 분석하고, 실시예 9에서 기술된 바와 같이 1시간에 걸쳐, 그 활성이 상대적인 형광 유닛(RFU)/분으로 표현되며, Z-Leu-Arg-AMC로 명명되는 상업적으로 이용가능한 형광기질의 가수분해 속도로부터 결정되는 카텝신-L 효소활성을 측정하여 분석하였다. 간질유체 관류액의 pH값을 pH 지시약 스트립(EMD Chemicals, Inc., Gibbstown, NJ, Cat#9588)을 이용하여 기록하였다. 데이터를 표 19에 나타내었다.

[0822] 최대 효소활성을 처리 후 10분이내에 측정하였다. 활성은 진피에 투여한 후 30분에서 약 50%, 60분에서 약 70% 감소하였다.

[0823] **[표 19] pH 5.3 재조합 카텝신-L 100㎍/mL 투여후, 카텝신-L 활성 및 간질**유체의 pH와 관련된 투여후 시간

시간 (주사후 분)	카텝신-L 활성 (RFU/분)	관류액의 pH
9	1930	5 – 5.5
12	1917	5 – 5.5
15	1759	5 – 5.5
18	1261	5 – 5.5
21	1165	5 – 5.5
25	1115	5.5
30	950	5.5 - 6
40	669	5.5 - 6
60	636	6

[0824]

[0825] **실시예 19**

[0826] **랫트 진피에서 카텝신-L의 콜라겐 분해에 대한 용량-반응 효과**

[0827] Zucker 랫트의 진피에 pH 5.3 rHuPH20 1200U/ml 1 ml을 투여한 후, 1㎍/mL 내지 500㎍/mL 용량 범위의 카텝신-L 1 ml을 Zucker 랫트의 진피 내로 투여하였다. 주사후 20분에, 생검(biopsies)을 수집하고, Bouin's 고정액으로 고정하고, 조직검사를 진행하였다. 실시예 5에서 기술한 바와 같이 콜라겐의 가시화를 위하여 절편을 헤마톡실린 및 에오신, 그리고 마센트리크롬으로 염색하였다. 주사부위를 스캘퍼(scalper)로 절개하고, 간질유체를 수집하였다.

[0828] 처리된 피부의 조직학적 검사 및 관류액의 웨스턴블롯 분석을 실시예 5 및 10에서 각각 기술한 바와 같이 수행하였다. 간질유체의 25㎕ 분액을 SDS-PAGE용 6X 겔로딩 시료 완충액 5㎕L와 혼합하였다. 시료의 총부피를 4-12% 트리스-글리신 겔(Invitrogen, Carlsbad, CA, Cat# EC6038) 상에 로딩하고, 미리 염색된 분자량 마커(Invitrogen, Cat# LC5925) 앞쪽의 염색제가 겔 하단에 도달할 때까지 트리스-글리신 SDS 전기영동용 완충액으로 전기영동을 수행하였다. 20% 메탄올, 25mM 트리스 및 220mM 글리신의 완충액에서 4℃, 20V로 1.5시간 동안 XCell II 블롯 모듈(Invitrogen, Cat# IB1001)을 이용하여 니트로셀룰로오스 막(Invitrogen, Cat#LC2001) 상으로 단백질을 트랜스퍼시켰다. 트랜스퍼는 겔에서 미리 염색된 마커밴드의 색상이 거의 완전히 사라진 것으로 확인하였다. 실온에서 30분간 PBST(세척 완충액 및 ELISA용 희석액으로써 사용하기 위한, 계면활성제 Tween 20(0.05% v/v)를 함유한 인산염-완충식염수(PBS) 용액(137mM NaCl, 2.7mM KCl, 10mM 인산염, pH 7.4)내 2% 탈지분유로 이루어진 완충액으로 막을 블로킹하였다. PBST내 1㎍/mL 최종농도로 사용되고, 실온에서 1시간 동안 배양된 인간 콜라겐 I에 대한 토끼 다클론 항체(Abcam, Cambridge, MA, Cat#ab34710), 그 다음 실온에서 1시간 동안 PBST내 33ng/mL 농도로 사용된 HRP 접합 염소 항-토끼 IgG(Calbiochem, San Diego, CA, Cat#DC03L)로 콜라겐 I을 검출하였다. HRP 시그널은 TMB Insoluble(Calbiochem, Cat# 613548) 막 현상용액으로 현상하고, 실온에서 5-10분 후에 ddH_2O로 씻어냄으로써 반응을 중단하였다.

[0829] 조직학적 분석 및 웨스턴블롯 분석은 카텝신-L의 증량이 용량 의존적인 콜라겐 분해를 유발시킴을 보여주었다. 100㎍/mL로 처리된 시료에서 많은 저분자량 밴드의 존재로 판단할 때, 웨스턴블롯 분석은 고농도의 카텝신-L이 더 극심한 콜라겐 분해를 초래함을 시사하였다.

[0830] **실시예 20**

[0831] **섬유성 격막 파괴에 대한 카텝신-L의 용량-의존적인 효과**

[0832] 50mM MES, 150mM NaCl pH 5.3내에 rHuPH20 1200U/ml 1 ml을 투여한 후, pH 5.3 MES 완충액내 1, 10, 50, 100, 250 및 500㎍/mL 용량 범위의 인간 재조합 카텝신-L 1 ml을 Zucker 랫트의 진피 내로 투여하였다. 대조군으로서, 랫트에 pH 5.3 MES 단독으로 투여하였다. 주사후 20분에, 실시예 18에서 기술한 바와 같이 주사부위로부터 간질 관류액을 수집하였다. 피부생검을 수집하고, Bouin's 고정액으로 고정하고, 조직검사를 진행하였다. 실시

예 5에서 기술한 바와 같이 콜라겐의 가시화를 위하여 헤마톡실린 및 에오신, 그리고 마센트리크롬으로 탈파라핀화된 절편을 염색하였다. 실시예 10에서 기술된 바와 같이 웨스턴블롯을 수행하였다.

[0833] 조직학 및 웨스턴블롯 분석결과는 Zucker 랫트에서 재조합 카텝신-L의 콜라겐 분해가 용량 의존적임을 보여주었다. 섬유성 격막의 분해는 카텝신-L 10㎍/mL로 처리된 피부에서 명확히 관찰되었다.

[0834] **실시예 21**

[0835] **Zucker 랫트 진피에서 카텝신-L의 효과에 대한 이온강도의 효과**

[0836] 완충액의 이온강도의 함수로써 진피에 주사된 카텝신-L 효소활성의 시간 기간을 조사하였다.

[0837] Zucker 랫트에 1200U/ml rHuPH20 1ml을 주사한 다음, 1, 5, 10 및 50mM의 MES 완충액, 150mM NaCl pH 5.3 내 25㎍/mL 카텝신-L 1 ml을 주사하였다. 투여후 20분에서 간질 관류액을 수집하였다 간질유체 관류액의 pH값을 *pH* 지시약 스트립(EMD Chemicals, Inc., Gibbstown, NJ, Cat#9588)을 이용하여 기록하고, 실시예 9에서 기술한 바와 같이 진피내 카텝신-L 효소활성을 측정하였다. 진피 관류액의 pH값은 낮은 이온완충강도(1, 5 및 10mM MES pH 5.3)에서 7.5이었다. 카텝신-L이 50mM MES pH 5.3 내에 전달시, 진피 관류액의 pH값은 6.5이었다. 카텝신-L이 낮은 이온완충강도(1, 5 및 10mM MES)에 있을 때, 효소활성은 검출되지 않았다. 50mM MES로 제형화된 카텝신-L을 투여한 주사부위의 관류액에서는 활발한 효소활성이 검출되었다. 상기 결과는 카텝신-L의 효소활성이 완충액의 이온강도에 의해 엄격하게 조절될 수 있음을 시사하였다.

[0838] **실시예 22**

[0839] **Zucker 랫트 내피(subdermis) 내로 주사된 카텝신-L의 섬유성 격막 파괴**

[0840] Zucker 랫트 내피 내로 주사된 하나의 단회량의 카텝신-L의 효과를 50mM MES 완충액, 150 mM NaCl, pH 5.3 내 rHuPH20 1200U/ml을 투여한 후, 50mM MES 완충액, 150 mM NaCl, pH 5.3 내 10 또는 100㎍/mL 카텝신-L를 처리한 22마리의 수컷 Zucker 랫트에서 평가하였다. 20주의 기간 동안 매주 1번씩 생검을 취하고, 실시예 5에서 기술한 바와 같이 조직학적으로 분석하였다. 10㎍/ml 또는 100㎍/ml 용량의 카텝신-L 단회 처리는 실시예 17에서 기술한 바와 같이 섬유성 격막의 빠른 파괴를 초래하였다. 4주에서 취한 생검의 조직학적 검사는 섬유성 격막의 수가 미처리된 부분보다 처리된 부분에서 더 적음을 시사하였다. 20주부터는, 섬유성 격막의 전형적인 수직방향이 처리된 부분에서는 관찰되지 않았다. 오히려, 피하조직에서 콜라겐의 방향은 수평이고, 피부표면에 평행하고, 조직 리모델링과 일치하였다.

[0841] **실시예 23**

[0842] **카텝신-L의 투여는 부작용과 무관하다**

[0843] 혈관내로 주사된 카텝신 L의 안전성 연구는 분명한 부작용이 없음을 보여준다. 25g 수컷 balb/c 마우스(Charles River) 및 200g 수컷 Sprague Dawley 랫트(Harlan Laboratories)의 꼬리정맥으로 12mg/kg까지의 농도로 50mM MES, 150mM NaCl, pH 5.3내 재조합 카텝신 L을 투여하였다. 부작용을 위해 일주일 동안 동물을 관찰하였다. 케이지 측면 관찰에 의해 부작용이 없음을 기록하였다.

[0844] **실시예 24**

[0845] **카텝신-L은 돼지 피하조직에서 섬유성 격막**

[0846] **미세건축(microarchitecture)의 구조를 변화시킨다**

[0847] 마취된 Yorkshire 돼지(SNS farms, Ramona, Ca)에 옆구리의 피하조직 내로 삽입된 23-게이지 버터플라이 니들(Terumo, Leuven, Belgium Cat#CE0197)을 통하여 rHuPH20 1200U/mL를 함유한 pH 5.3 50mM MES, 150mM NaCl 완충액 5mL를 투여하고, 이어서 i) 50mM MES, 150mM NaCl, pH 5.3 완충액내 50㎍/ml 카텝신-L 5mL; 또는 ii) 50mM HEPES, 150mM NaCl, pH 7.4 완충액내 50㎍ 박테리아 콜라게나제를 투여하였다. 대조군은 50mM MES 완충액, 150mM NaCl pH 5.3; rHuPH20 단독 pH 5.3; 및 pH 7.4에서 카텝신-L이었다. 처리후 2시간, 4시간 및 7일에 전체두께 생검을 수확하고, Bouin's 고정액으로 고정하였다. 6mm 조직학 절편을 자르고, 헤마톡실린 및 에오신으로, 또는 마센트리크롬 콜라겐 염료로 염색하였다. 극심한 갈색 변색이 특징인 육안적인(gross) 변화가 콜라게나제 주사부위에서 관찰되었으나, 카텝신-L이 처리된 부위보다는 그 정도가 훨씬 더 적었다. 대조군으로 주사된 부위에서 또는 미처리된 피부에서는 육안적인 변화가 보이지 않았다. 상기 결과는 카텝신-L 처리가 박테리아 콜라게나제 주사에 비해 최소의 출혈을 동반함을 보여준다.

[0848] 육안적인 변화는 전형적으로 콜라게나제 피하 주사부위의 상당한 출혈과, 그러나 카텝신-L에서는 최소의 출혈의 조직학적 소견과 관련이 있다. 섬유성 격막의 미세건축(microarchitecture)은, MES 완충액 단독이 처리된 피부에서 밀접하게 쌓인(packed) 콜라겐 격벽과 비교하여, 카텝신-L 및 박테리아 콜라게나제가 주사된 피부에서 콜라겐 섬유의 종단의 분할(longitudinal splitting), 분열(disintegration) 및 경사(angulation)를 특징으로 한다. 그러나, 조직학 결과는, 출혈결과와 일관되게, 카텝신-L 처리 부위와 비교하여 콜라게나제-처리 부위에서 더욱 심각한 격벽의 미세건축 변화를 보였다. 뿐만 아니라, 5㎍/mL와 같은 낮은 용량의 박테리아 콜라게나제의 처리는 심각한 횡문근융해를 유발하였다. 상기 결과는 카텝신-L이 콜라겐을 분해하고, 섬유성 격막의 구조를 변화시키는 반면, 그 효과가 박테리아 콜라게나제보다 더 조절됨을 보여주며, 이는 콜라게나제가 생리적 pH에서 연장시간의 기간동안 활성인 반면, 카텝신-L은 생리적 pH에서 빠르게 불활성화되기 때문이다.

[0849] 또 다른 연구에서, 돼지에 pH 5.3의 120U/ml rHuPH20 5mL을 투여하고, 이어서 50mM MES, 150mM NaCl, pH 5.3 내에 5 내지 1000㎍/mL(5, 25, 50, 100, 200, 500, 및 1000㎍/mL) 용량범위의 재조합 카텝신-L 5mL을 투여하였다. 처리후 2시간 및 24시간에 전체두께 피부생검을 수확하고, 실시예 5에서 기술한 바대로 Bouin's 고정액으로 고정하고, H&E 또는 콜라겐 염색을 위한 마센트리크롬 염색을 하였다. 주사후 2시간 및 24시간에 적출된 피부의 육안검사는 25㎍/mL 이상의 용량으로 처리된 주사부위에 중등도의 출혈이 있음을 보여주었다. 횡문근융해는 500㎍/mL 및 1000㎍/mL의 고용량의 재조합 카텝신-L 주사부위에서만 관찰되었다.

[0850] **실시예 25**

[0851] **형광생성 기질에 대한 카텝신-L의 효소활성에 대한 환원조건의 효과**

[0852] 환원제의 카텝신-L 효소활성에 대한 효과는 Z-His-Arg-Tyr-Arg-AMC(서열번호:536; Z=:N-카르보벤질옥시; AMC: 7-아미노-4-메틸 쿠마린)(Biomatik Corp., Wilmington, DE)으로 명명되고, 맞춤제작된 형광생성 기질을 이용하여 분석하였다. RFU/초로 카텝신-L 활성을 시스테인(Spectrum Chemical, Gardena, CA; Catalog # C1473) 또는 TCEP(트리스(2-카르복시에틸)포스핀)(Sigma Aldrich, St. Louis, MO Cat#C4706)의 존재하에 측정하였다.

[0853] 5mM 시스테인을 함유한 7.85mg/mL의 저장농도로 활성화된 카텝신-L을 사용하였다. 표 19A에 나타난 것처럼 적절한 농도의 시스테인 또는 TCEP를 함유한 총부피 200㎕의 pH 6.5 50mM 소디움 시트레이트 완충액, 2% DMSO, 0.01% Brij-35에서 30분 동안 37℃에서 20㎛M 형광생성 펩티드 기질 Z-His-Arg-Tyr-Arg-AMC와 2ng/ml 카텝신-L을 배양하였다. 배양은 불투명-보텀 마이크로플레이트에서 수행하였다. 생성된 형광을 형광 플레이트 리더기(Molecular Devices, Spectramax M5, Sunnyvale, CA)에서 기질에 대한 최적 여기 발광 360nm-460nm에서 판독하였다. 시그모시드형(sigmoidal) 용량반응을 Graphpad Prizm 소프트웨어(Graphpad Software, La Jolla, CA)에서 조화 후, 곡선 조화(fits)는 0.998 초과의 R^2값이었다. 하기 표 19A에 나타난 결과는 환원제의 존재가 카텝신-L 활성을 증가시킴을 지시한다.

[0854] [표 19A] 카텝신-L 활성에 대한 환원제의 효과

μM 환원제 (시스테인)	활성 RFU/초	% 최대 활성
10000	413.577	99.7%
3333	414.853	100.0%
1111	303.383	73.1%
370	101.905	24.6%
123	17.821	4.3%
41	3.310	0.8%
14	1.384	0.3%

μM 환원제 (TCEP)	활성 RFU/초	% 최대 활성
10000	358.5	88.4%
3333	405.4	100.0%
1111	399.5	98.5%
370	385.1	95.0%
123	388.9	95.9%
41	331.9	81.9%
14	172.1	42.5%
4.6	26.7	6.6%
1.5	0.7	0.2%

[0855]

[0856] 실시예 26

[0857] 기질에 대한 카텝신-L의 효소활성

[0858] 0.25mg/ml 농도의 카텝신-L을 pH 5 50mM 소디움 아세테이트, pH 6 50mM 소디움 아세테이트 또는 pH 7 50mM Hepes 중의 하나를 함유한 완충액에서 37℃에서 16시간까지 동안 다음 세가지 단백질(0.5mg/ml의 콜라겐 I형; 0.25mg/ml의 HSA; 및 0.25mg/ml의 PH20) 중 하나, 또는 둘 또는 셋의 혼합물과 배양하였다. 다양한 시간대(0, 15분, 30분, 60분, 120분, 240분 및 하룻밤 동안)에 시료분액을 취하여 쿠마시 블루염색을 이용하여 SDS-PAGE로 분석하였다. 카텝신-L에 의한 단백질 분해는 용량-의존적이고, 손상되지 않은 단백질 강도의 가시적인 감소에 의해 측정된 기질 각각에서 관찰되었다. 카텝신 L에 의한 콜라겐 I형, HAS 및 PH20의 분해는 pH 5에서 더욱 완전하였다. 분해는 pH 6 이상에서 감소하였다. 중성 pH에서, 카텝신 L에 의한 콜라겐 I형, HAS 및 PH20의 분해는 매우 적었다. 카텝신 L은 pH 5에서 안정하기 때문에, 환원제를 완충액으로 첨가하는 것은 pH 5에서 카텝신 L에 의한 콜라겐, HAS 및 PH20의 분해에 거의 영향을 미치지 않거나 영향이 없다. 카텝신 L은 pH가 중성으로 증가할수록 자가촉매작용(autocatalysis)을 겪기 때문에, 중성 pH에서 환원제를 첨가하는 것은 카텝신 L의 자가촉매작용을 감소시키고, 이에 의해 콜라겐, HAS 및 PH20의 분해를 증가시켰다.

[0859] 실시예 27

[0860] hMMP-1의 클로닝 및 발현

[0861] A. hMMP-1 라이브러리의 클로닝 및 고효율(high-throughput) 발현

[0862] 본 실시예에서, 인간 MMP-1를 코드화하는 DNA를 플라스미드 내로 클로닝하고, 형질전환(transformation) 및 단백질 성장/분리하여 인간 매트릭스 메탈로프로테아제 1(hMMP-1) 라이브러리를 제작하였다. 폴리펩티드의 촉매(catalytic) 도메인 및 프롤린 리치 링커 도메인에 걸칠 MMP-1의 단일 아미노산 변이체를 생산하기 위하여, 불활성 자이모겐 프로MMP-1(서열번호:327에 기재)를 코드화하는, 서열번호:534에 기재된 뉴클레오티드 서열을 가지는 모체(parent) 인간 MMP-1 DNA 서열에 돌연변이를 도입함으로써 라이브러리를 제작하였다. hMMP-1 라이브러리는 인간 MMP-1의 촉매 도메인(서열번호:327의 아미노산 81-242) 및 링커 부위(서열번호:327의 아미노산 243-258)내에 178 아미노산 위치의 각각에서 최소한 15개의 아미노산 변이체를 포함하도록 설계하였다(하기 표 20 참조).

[0863] [표 20] hMMP-1 라이브러리

아미노산	아미노산 치환
F81	E; H; R; C; Q; T; S; G; M; W; I; V; L; A; P
V82	R; C; N; Q; T; Y; S; G; F; M; W; I; L; A; P
L83	D; E; H; R; C; Q; T; Y; S; G; M; W; I; A; P
T84	D; E; H; R; C; Q; Y; S; G; F; I; V; L; A; P
E85	K; R; C; N; Q; T; Y; S; G; F; M; V; L; A; P
G86	D; H; K; C; N; T; Y; S; F; M; W; I; V; L; P
N87	E; H; R; C; Q; Y; S; G; F; M; I; V; L; A; P
P88	D; E; H; K; R; C; Q; T; Y; G; W; I; V; L; A
R89	E; H; K; N; T; Y; S; G; F; M; W; V; L; A; P
W90	E; H; R; N; Q; T; S; G; F; M; I; V; L; A; P
E91	D; H; R; C; N; T; Y; S; G; F; W; I; V; L; A
Q92	E; K; R; N; T; Y; S; G; F; W; I; V; L; A; P
T93	D; E; K; R; N; S; G; F; M; W; I; V; L; A; P
H94	D; E; R; N; T; S; G; F; M; W; I; V; L; A; P
L95	D; E; H; K; R; C; T; Y; S; G; W; I; V; A; P
T96	E; H; R; C; N; Q; S; G; F; W; I; V; L;

[0864]

[0865]

아미노산	아미노산 치환
	A; P
Y97	D; E; H; K; R; N; Q; T; S; G; W; V; L; A; P
R98	D; E; H; K; C; Y; S; G; F; M; W; V; L; A; P
I99	E; H; R; C; N; Q; T; Y; S; G; F; W; V; L; A; P
E100	D; H; R; N; T; Y; S; G; F; M; W; I; V; L; P
N101	D; H; K; R; C; T; Y; S; F; M; W; V; L; A; P
Y102	D; E; K; R; C; N; Q; S; G; F; M; V; L; A; P
T103	D; E; K; R; C; N; Q; Y; S; G; W; V; L; A; P
P104	D; E; H; R; C; Q; T; Y; S; G; F; M; V; L; A
D105	E; R; C; N; T; S; G; F; M; W; I; V; L; A; P
L106	D; H; R; C; N; T; Y; S; G; F; M; I; V; A; P
P107	D; K; R; C; T; Y; S; G; F; M; W; I; V; L; A
R108	E; K; C; N; T; Y; S; G; F; W; I; V; L; A; P
A109	D; E; H; R; N; Q; T; Y; S; G; M; W; I; V; L;
D110	H; R; C; Q; T; Y; S; G; F; M; I; V; L; A; P
V111	D; E; K; R; C; Q; T; Y; S; G; W; I; L; A; P
D112	H; K; R; C; Q; T; Y; S; G; F; M; W; I; V; L; A; P
H113	D; E; R; N; T; Y; S; G; F; M; W; V; L; A; P
A114	E; R; C; N; Q; T; S; G; F; M; W; I; V; L; P
I115	D; E; H; K; R; C; Q; T; S; G; F; W; V; L; P
E116	D; H; K; R; C; N; Q; S; G; F; M; I; L; A; P
K117	D; E; H; R; N; Q; T; Y; S; G; F; W; L; A; P
A118	D; E; H; K; R; Q; T; S; G; F; W; I; V; L; P

[0866]

아미노산	아미노산 치환
F119	E; H; K; R; C; N; T; Y; S; G; W; V; L; A; P
Q120	D; E; H; K; R; C; N; T; Y; G; M; W; V; A; P
L121	E; H; K; R; C; N; Q; T; S; G; F; I; V; A; P
W122	E; H; K; R; N; Q; T; Y; S; G; F; V; L; A; P
S123	D; H; K; R; C; N; Q; T; Y; G; F; M; W; I; V; L; A; P
N124	D; K; R; C; T; S; G; F; M; W; I; V; L; A; P
V125	D; E; H; R; C; Q; T; Y; S; G; F; M; W; A; P
T126	E; H; K; R; N; Q; S; G; F; M; W; V; L; A; P
P127	E; H; K; R; C; Q; T; S; F; M; W; I; V; L; A
L128	D; K; R; C; Q; T; S; G; F; M; W; I; V; A; P
T129	E; H; K; R; C; Y; S; G; F; M; I; V; L; A; P
F130	E; H; K; R; C; N; T; Y; S; G; I; V; L; A; P
T131	D; E; H; R; C; Q; Y; S; G; F; M; I; L; A; P
K132	D; E; H; R; T; Y; S; G; F; M; I; V; L; A; P
V133	D; E; H; K; R; C; N; T; S; G; M; W; L; A; P
S134	D; E; H; K; R; C; N; Q; T; Y; G; V; L; A; P
E135	D; H; R; N; Q; T; S; F; M; W; I; V; L; A; P
G136	D; E; H; R; C; N; T; S; M; W; I; V; L; A; P
Q137	E; H; K; R; C; N; T; Y; S; G; F; W; L; A; P
A138	D; E; H; R; C; Q; T; S; G; M; W; I; V; L; P
D139	E; H; R; C; N; Y; S; G; F; M; W; I; V; L; A; P
I140	D; E; H; K; R; C; T; Y; G; F; M; W; V; L; A
M141	D; E; H; R; C; N; T; Y; S; G; W; I; L;

[0867]

아미노산	아미노산 치환
	A; P
I142	K; R; N; Q; T; Y; S; G; F; M; W; V; L; A; P
S143	E; H; R; C; N; Q; T; Y; G; M; W; I; L; A; P
F144	E; H; K; R; C; N; Q; T; S; G; M; W; V; L; P
V145	D; E; H; K; R; C; N; Q; T; S; G; W; L; A; P
R146	D; E; H; K; C; N; Q; T; Y; S; F; V; L; A; P
G147	E; H; R; C; Q; T; S; F; M; W; I; V; L; A; P
D148	E; K; R; C; N; T; S; G; M; W; I; V; L; A; P
H149	E; R; C; N; Q; T; Y; S; G; W; I; V; L; A; P
R150	D; E; H; K; N; T; S; G; M; W; I; V; L; A; P
D151	K; R; N; Q; T; Y; S; G; F; M; W; V; L; A; P
N152	D; H; K; R; C; T; Y; S; G; F; W; I; L; A; P
S153	D; H; K; R; C; Q; T; Y; G; F; I; V; L; A; P
P154	H; K; R; C; N; Q; T; Y; S; F; W; I; V; L; A
F155	E; H; R; N; Q; T; Y; S; G; M; W; V; L; A; P
D156	E; H; K; R; C; T; Y; S; G; M; W; V; L; A; P
G157	D; H; K; R; N; Q; T; Y; S; F; M; V; L; A; P
P158	D; K; R; C; N; Q; T; Y; S; G; F; W; I; V; L; A
G159	E; K; R; C; Q; T; Y; S; M; W; I; V; L; A; P
G160	E; H; R; C; N; Q; T; S; M; W; I; V; L; A; P
N161	E; H; R; C; Q; T; Y; S; G; F; W; I; V; L; P
L162	D; E; R; C; Q; T; Y; S; G; F; M; W; I; A; P
A163	E; K; R; C; N; Q; T; Y; S; G; F; I; V; L; P

[0868]

아미노산	아미노산 치환
H164	E; K; R; C; N; Q; Y; S; G; F; M; V; L; A; P
A165	D; H; K; R; N; Q; T; S; G; F; M; W; V; L; P
F166	E; H; K; R; C; N; S; G; M; W; I; V; L; A; P
Q167	D; E; K; R; N; T; Y; S; G; F; M; V; L; A; P
P168	D; H; R; C; N; T; S; G; F; M; W; I; V; L; A
G169	D; E; H; R; C; Q; T; S; M; W; I; V; L; A; P
P170	D; H; K; R; C; Q; T; S; G; F; M; W; I; L; A
G171	D; E; H; K; R; C; N; Q; Y; S; M; W; L; A; P
I172	D; E; R; C; N; Q; T; Y; G; M; W; V; L; A; P
G173	D; K; R; C; N; T; Y; S; F; M; W; V; L; A; P
G174	D; E; H; R; N; T; Y; S; F; M; W; V; L; A; P
D175	E; H; R; C; N; Q; T; Y; S; G; F; I; V; L; A; P
A176	D; E; K; R; C; N; Q; T; S; G; F; W; V; L; P
H177	D; R; C; N; Q; T; Y; S; G; W; I; V; L; A; P
F178	E; H; K; R; C; Q; T; Y; S; G; W; I; V; L; A; P
D179	E; K; R; C; N; Q; T; S; G; W; I; V; L; A; P
E180	D; K; R; C; N; Q; T; Y; S; G; F; M; I; A; P
D181	E; K; R; C; Q; T; Y; S; G; F; M; V; L; A; P
E182	D; R; C; Q; T; Y; S; G; F; M; W; I; L; A; P
R183	E; H; K; C; N; T; S; G; M; W; I; V; L; A; P
W184	E; H; R; N; Q; T; S; G; F; M; I; V; L; A; P
T185	D; E; H; R; C; N; Q; Y; S; G; W; V; L; A; P
N186	D; E; H; R; C; Q; T; Y; S; G; F; V; L;

[0869]

아미노산	아미노산 치환
	A; P
N187	D; H; K; R; C; T; S; G; F; M; W; I; L; A; P
F188	D; E; H; K; R; N; Q; S; G; W; I; V; L; A; P
R189	D; E; H; K; C; N; Q; T; Y; G; W; V; L; A; P
E190	D; H; K; R; C; T; Y; S; G; M; I; V; L; A; P
Y191	D; E; H; K; R; C; Q; T; S; G; W; V; L; A; P
N192	D; H; K; R; C; Q; T; S; G; M; W; V; L; A; P
L193	D; E; K; R; N; Q; T; Y; S; G; F; W; I; A; P
H194	E; K; Q; T; Y; S; G; F; M; W; I; V; L; A; P
R195	D; E; K; C; Q; T; Y; S; G; F; W; V; L; A; P
V196	D; E; H; K; R; Q; T; Y; S; G; M; I; L; A; P
A197	E; H; R; C; N; Q; T; Y; S; G; W; I; V; L; P
A198	D; E; H; K; R; T; Y; S; G; F; M; W; V; L; P
H199	E; K; R; C; N; T; S; G; M; W; I; V; L; A; P
E200	D; R; C; N; T; Y; S; G; F; M; W; I; V; A; P
L201	D; E; K; R; N; Q; T; S; G; M; W; I; V; A; P
G202	D; E; H; K; R; C; T; Y; S; M; I; V; L; A; P
H203	D; E; R; C; N; Q; T; Y; S; G; I; V; L; A; P
S204	D; H; K; R; N; Q; T; Y; G; W; I; V; L; A; P
L205	D; E; R; C; N; Q; T; S; G; M; W; I; V; A; P
G206	D; E; H; R; C; Q; T; S; M; W; I; V; L; A; P
L207	D; H; K; R; N; Q; Y; S; G; M; W; I; V; A; P
S208	D; E; K; R; C; N; Q; T; G; F; W; V; L; A; P

아미노산	아미노산 치환
H209	D; R; C; N; Q; T; Y; S; G; F; W; V; L; A; P
S210	H; K; R; C; N; Q; T; G; F; W; I; V; L; A; P
T211	D; H; K; R; N; Q; S; G; F; M; W; V; L; A; P
D212	E; H; K; R; N; Q; T; Y; S; G; F; V; L; A; P
I213	D; E; H; K; R; C; N; Q; T; S; G; F; M; V; L; A; P
G214	D; E; R; C; Q; T; Y; S; F; M; I; V; L; A; P
A215	D; H; K; R; C; N; Q; T; S; G; M; W; I; V; L; P
L216	D; E; K; R; C; Q; T; S; G; M; W; I; V; A; P
M217	D; H; K; R; C; N; Q; T; Y; S; G; I; L; A; P
Y218	D; E; R; C; N; Q; S; G; F; W; I; V; L; A; P
P219	D; E; H; K; R; C; Q; T; S; G; F; W; V; L; A
S220	E; H; K; R; N; Q; T; G; F; M; I; V; L; A; P
Y221	E; K; R; C; N; Q; T; S; G; M; W; V; L; A; P
T222	D; H; R; C; N; Y; S; G; F; M; W; I; V; L; A; P
F223	E; H; K; R; C; N; Q; T; Y; S; G; M; L; A; P
S224	D; H; K; R; C; Q; T; G; M; W; I; V; L; A; P
G225	D; E; H; K; R; C; N; Q; T; S; M; W; V; A; P
D226	E; H; R; C; N; T; S; G; M; W; I; V; L; A; P
V227	D; E; H; K; R; C; Q; T; Y; S; G; W; L; A; P
Q228	D; E; H; K; R; N; T; Y; S; G; M; W; L; A; P
L229	D; E; H; R; C; Q; T; Y; G; M; W; I; V; A; P
A230	D; H; R; C; N; T; Y; S; G; M; W; I; V; L; P
Q231	D; H; R; C; Y; S; G; F; M; W; I; V; L;

[0870]

아미노산	아미노산 치환
	A; P
D232	E; H; K; R; N; Q; T; Y; S; G; F; W; V; L; P
D233	E; K; R; N; Q; T; S; G; M; W; I; V; L; A; P
I234	D; E; H; C; N; Q; T; Y; G; M; W; V; L; A; P
D235	E; H; R; C; N; Q; T; Y; S; G; I; V; L; A; P
G236	D; E; K; R; C; N; T; Y; S; F; M; I; V; L; P
I237	D; E; K; R; C; N; Q; T; Y; S; G; W; L; A; P
Q238	E; H; K; R; C; N; T; Y; S; G; F; W; I; L; P
A239	D; H; K; R; C; Q; T; Y; S; G; F; W; I; V; L; P
I240	D; K; R; C; Q; T; Y; S; G; F; M; V; L; A; P
Y241	D; H; R; N; Q; T; S; G; M; W; I; V; L; A; P
G242	E; H; K; R; N; T; Y; S; F; W; I; V; L; A; P
R243	D; H; K; C; N; Q; T; Y; S; G; I; V; L; A; P
S244	D; E; H; R; Q; T; Y; G; F; M; W; V; L; A; P
Q245	E; H; K; R; C; T; S; G; F; M; W; I; V; L; P
N246	D; K; R; C; Q; T; Y; S; G; F; W; I; V; L; A; P
P247	D; E; H; K; R; N; Q; T; S; G; F; I; V; L; A
V248	E; H; K; R; C; Q; T; Y; S; G; F; M; W; I; L; A
Q249	E; H; K; R; C; N; T; Y; G; W; I; V; L; A; P
P250	D; K; R; N; Q; T; Y; S; G; F; M; W; V; L; A
I251	D; E; K; R; C; Q; T; Y; S; G; W; V; L; A; P
G252	D; E; H; K; R; C; T; S; F; M; W; I; V; L; A; P
P253	E; K; R; C; N; Q; T; Y; G; M; W; I; V; L; A

[0871]

아미노산	아미노산 치환
Q254	D; E; R; C; T; Y; S; G; F; W; I; V; L; A; P
T255	E; H; K; R; C; N; Q; S; G; F; I; V; L; A; P
P256	E; K; R; C; N; Q; Y; S; G; F; M; I; V; L; A
K257	E; R; C; N; T; S; G; F; M; W; I; V; L; A; P
A258	D; E; R; N; Q; T; Y; G; F; M; W; I; V; L; P

[0872]

[0873] 하기 표 21에서 확인된 178 아미노산 위치 각각을 코드화하는 야생형 코돈을 목적하는 아미노산 치환을 코드화하는 코돈으로 변경함으로써, 각각의 개별 hMMP-1 돌연변이체를 코드화하는 cDNA를 생산하였다. 야생형 코돈은 서열번호:534에 기재되어 있다. 서열번호:534는 또한 코드화된 아미노산을 도시한다. 아미노산 치환 및 해당 돌연변이된 코돈이 하기 표 21에 목록화되어 있다.

[0874] [표 21] 각각의 아미노산 치환을 코드화하는 코돈

돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈
F81C	TGT	**T84L**	TTG	**N87S**	AGT	**W90H**	CAT
F81E	GAG	**T84D**	GAT	**N87I**	ATT	**W90M**	ATG
F81I	ATT	**T84R**	CGG	**N87C**	TGT	**W90R**	CGG
F81L	CTG	**T84I**	ATT	**N87A**	GCG	**W90E**	GAG
F81P	CCT	**T84S**	TCT	**N87G**	GGT	**W90N**	AAT
F81S	TCT	**T84G**	GGT	**N87Y**	TAT	**W90Q**	CAG
F81A	GCG	**T84Q**	CAG	**N87E**	GAG	**E91N**	AAT
F81M	ATG	**T84P**	CCT	**N87H**	CAT	**E91R**	CGG
F81G	GGG	**T84A**	GCG	**N87Q**	CAG	**E91W**	TGG
F81T	ACG	**T84C**	TGT	**P88C**	TGT	**E91G**	GGG
F81Q	CAG	**T84Y**	TAT	**P88K**	AAG	**E91V**	GTG
F81R	CGT	**T84F**	TTT	**P88W**	TGG	**E91Y**	TAT
F81W	TGG	**E85L**	CTG	**P88G**	GGG	**E91C**	TGT
F81H	CAT	**E85Q**	CAG	**P88L**	CTG	**E91H**	CAT
F81V	GTG	**E85P**	CCT	**P88Q**	CAG	**E91T**	ACG
V82I	ATT	**E85T**	ACT	**P88A**	GCG	**E91S**	AGT
V82C	TGT	**E85K**	AAG	**P88T**	ACG	**E91A**	GCG
V82A	GCG	**E85M**	ATG	**P88Y**	TAT	**E91I**	ATT
V82P	CCG	**E85G**	GGT	**P88R**	CGG	**E91D**	GAT
V82Y	TAT	**E85R**	CGT	**P88H**	CAT	**E91F**	TTT
V82M	ATG	**E85S**	TCT	**P88I**	ATT	**E91L**	TTG

[0875]

돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈
V82Q	CAG	**E85C**	TGT	**P88V**	GTG	**Q92V**	GTT
V82F	TTT	**E85Y**	TAT	**P88E**	GAG	**Q92Y**	TAT
V82W	TGG	**E85A**	GCG	**P88D**	GAT	**Q92L**	CTG
V82N	AAT	**E85N**	AAT	**R89V**	GTG	**Q92N**	AAT
V82R	CGT	**E85V**	GTG	**R89W**	TGG	**Q92E**	GAG
V82G	GGT	**E85F**	TTT	**R89M**	ATG	**Q92I**	ATT
V82S	TCG	**G86L**	CTT	**R89A**	GCG	**Q92T**	ACT
V82L	TTG	**G86P**	CCG	**R89T**	ACG	**Q92G**	GGT
V82T	ACT	**G86I**	ATT	**R89G**	GGG	**Q92P**	CCG
L83A	GCG	**G86T**	ACT	**R89S**	TCT	**Q92W**	TGG
L83C	TGT	**G86H**	CAT	**R89K**	AAG	**Q92F**	TTT
L83D	GAT	**G86D**	GAT	**R89F**	TTT	**Q92S**	TCG
L83E	GAG	**G86N**	AAT	**R89Y**	TAT	**Q92R**	CGG
L83G	GGT	**G86S**	AGT	**R89N**	AAT	**Q92K**	AAG
L83H	CAT	**G86K**	AAG	**R89H**	CAT	**Q92A**	GCT
L83I	ATT	**G86W**	TGG	**R89L**	TTG	**T93A**	GCG
L83M	ATG	**G86Y**	TAT	**R89E**	GAG	**T93L**	CTT
L83P	CCG	**G86V**	GTT	**R89P**	CCT	**T93M**	ATG
L83Q	CAG	**G86C**	TGT	**W90L**	TTG	**T93N**	AAT
L83R	CGG	**G86M**	ATG	**W90G**	GGG	**T93V**	GTG
L83S	AGT	**G86F**	TTT	**W90P**	CCG	**T93I**	ATT

[0876]

[0877]

L83T	ACG	**N87M**	ATG	**W90T**	ACT	**T93D**	GAT
L83W	TGG	**N87L**	CTG	**W90S**	TCG	**T93S**	TCG
L83Y	TAT	**N87P**	CCG	**W90V**	GTG	**T93R**	CGG
T84V	GTT	**N87V**	GTT	**W90I**	ATT	**T93W**	TGG
T84E	GAG	**N87R**	CGT	**W90A**	GCT	**T93F**	TTT
T84H	CAT	**N87F**	TTT	**W90F**	TTT	**T93P**	CCT
T93G	GGG	**Y97R**	CGT	**E100L**	CTG	**T103R**	CGG
T93K	AAG	**Y97V**	GTG	**E100H**	CAT	**T103Y**	TAT
T93E	GAG	**Y97A**	GCT	**E100D**	GAT	**T103N**	AAT
H94L	CTG	**Y97P**	CCT	**E100M**	ATG	**T103C**	TGT
H94S	TCG	**Y97L**	CTT	**E100G**	GGT	**T103Q**	CAG
H94M	ATG	**Y97T**	ACG	**E100W**	TGG	**T103W**	TGG
H94R	CGG	**Y97K**	AAG	**E100Y**	TAT	**T103P**	CCG
H94E	GAG	**Y97W**	TGG	**E100R**	CGT	**T103A**	GCG
H94I	ATT	**Y97H**	CAT	**E100S**	TCT	**T103G**	GGG
H94D	GAT	**Y97S**	TCG	**E100T**	ACG	**T103K**	AAG
H94P	CCG	**Y97E**	GAG	**E100F**	TTT	**P104G**	GGG
H94A	GCG	**Y97D**	GAT	**E100I**	ATT	**P104E**	GAG
H94N	AAT	**Y97N**	AAT	**E100N**	AAT	**P104T**	ACT
H94F	TTT	**Y97G**	GGT	**N101M**	ATG	**P104F**	TTT
H94G	GGG	**Y97Q**	CAG	**N101F**	TTT	**P104R**	CGT
H94T	ACT	**R98H**	CAT	**N101L**	TTG	**P104D**	GAT
H94V	GTG	**R98K**	AAG	**N101V**	GTG	**P104C**	TGT
H94W	TGG	**R98C**	TGT	**N101H**	CAT	**P104Q**	CAG

[0878]

돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈
L95E	GAG	**R98L**	CTG	**N101R**	CGG	**P104V**	GTG
L95Y	TAT	**R98M**	ATG	**N101C**	TGT	**P104Y**	TAT
L95R	CGG	**R98F**	TTT	**N101T**	ACT	**P104H**	CAT
L95A	GCT	**R98W**	TGG	**N101P**	CCT	**P104L**	TTG
L95G	GGG	**R98Y**	TAT	**N101W**	TGG	**P104S**	TCG
L95K	AAG	**R98P**	CCT	**N101K**	AAG	**P104A**	GCG
L95S	AGT	**R98E**	GAG	**N101S**	TCG	**P104M**	ATG
L95T	ACG	**R98A**	GCG	**N101D**	GAT	**D105A**	GCT
L95H	CAT	**R98G**	GGG	**N101A**	GCG	**D105C**	TGT
L95W	TGG	**R98V**	GTT	**N101Y**	TAT	**D105F**	TTT
L95V	GTG	**R98S**	TCG	**Y102R**	CGT	**D105G**	GGT
L95C	TGT	**R98D**	GAT	**Y102K**	AAG	**D105I**	ATT
L95P	CCT	**I99C**	TGT	**Y102V**	GTG	**D105L**	CTG
L95D	GAT	**I99E**	GAG	**Y102M**	ATG	**D105M**	ATG
L95I	ATT	**I99G**	GGG	**Y102P**	CCG	**D105N**	AAT
T96E	GAG	**I99H**	CAT	**Y102N**	AAT	**D105P**	CCT
T96R	CGG	**I99N**	AAT	**Y102G**	GGG	**D105R**	CGG
T96P	CCG	**I99P**	CCT	**Y102L**	CTG	**D105S**	TCG
T96S	TCG	**I99T**	ACG	**Y102D**	GAT	**D105T**	ACG
T96A	GCG	**I99V**	GTT	**Y102S**	TCG	**D105V**	GTT
T96L	TTG	**I99A**	GCG	**Y102F**	TTT	**D105W**	TGG
T96W	TGG	**I99F**	TTT	**Y102A**	GCT	**D105E**	GAG
T96N	AAT	**I99L**	CTG	**Y102E**	GAG	**L106P**	CCG

[0879]

T96G	GGT	**I99R**	CGT	**Y102Q**	CAG	**L106D**	GAT
T96F	TTT	**I99S**	TCG	**Y102C**	TGT	**L106N**	AAT
T96Q	CAG	**I99Q**	CAG	**T103E**	GAG	**L106G**	GGT
T96H	CAT	**I99W**	TGG	**T103D**	GAT	**L106M**	ATG
T96V	GTT	**I99Y**	TAT	**T103S**	AGT	**L106A**	GCT
T96I	ATT	**E100V**	GTT	**T103L**	CTG	**L106R**	CGG
T96C	TGT	**E100P**	CCG	**T103V**	GTT	**L106Y**	TAT
L106T	ACG	**A109V**	GTT	**D112I**	ATT	**E116A**	GCG
L106V	GTG	**A109E**	GAG	**D112Y**	TAT	**E116C**	TGT
L106H	CAT	**A109L**	CTT	**D112L**	TTG	**E116D**	GAT
L106F	TTT	**A109H**	CAT	**H113T**	ACT	**E116F**	TTT
L106I	ATT	**D110P**	CCT	**H113L**	CTG	**E116G**	GGT
L106C	TGT	**D110F**	TTT	**H113M**	ATG	**E116H**	CAT
L106S	TCT	**D110Q**	CAG	**H113S**	TCG	**E116I**	ATT
P107L	TTG	**D110R**	CGG	**H113N**	AAT	**E116K**	AAG
P107W	TGG	**D110M**	ATG	**H113R**	AGG	**E116L**	CTG
P107T	ACT	**D110H**	CAT	**H113A**	GCT	**E116M**	ATG
P107S	TCG	**D110I**	ATT	**H113E**	GAG	**E116N**	AAT
P107R	CGG	**D110L**	CTT	**H113V**	GTG	**E116P**	CCG
P107Y	TAT	**D110V**	GTG	**H113Y**	TAT	**E116Q**	CAG
P107M	ATG	**D110T**	ACG	**H113F**	TTT	**E116R**	AGG
P107V	GTG	**D110S**	TCG	**H113D**	GAT	**E116S**	TCT

[0880]

돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈
P107D	GAT	**D110Y**	TAT	**H113W**	TGG	**K117H**	CAT
P107A	GCG	**D110G**	GGT	**H113G**	GGG	**K117T**	ACG
P107C	TGT	**D110C**	TGT	**H113P**	CCG	**K117Q**	CAG
P107K	AAG	**D110A**	GCG	**A114E**	GAG	**K117E**	GAG
P107F	TTT	**V111E**	GAG	**A114S**	TCG	**K117A**	GCG
P107I	ATT	**V111A**	GCT	**A114I**	ATT	**K117F**	TTT
P107G	GGT	**V111S**	TCT	**A114P**	CCT	**K117D**	GAT
R108P	CCT	**V111W**	TGG	**A114N**	AAT	**K117N**	AAT
R108G	GGT	**V111G**	GGT	**A114L**	CTT	**K117G**	GGT
R108T	ACG	**V111Y**	TAT	**A114T**	ACT	**K117W**	TGG
R108E	GAG	**V111P**	CCG	**A114F**	TTT	**K117Y**	TAT
R108A	GCG	**V111L**	CTG	**A114V**	GTT	**K117L**	TTG
R108Y	TAT	**V111D**	GAT	**A114G**	GGT	**K117S**	AGT
R108K	AAG	**V111K**	AAG	**A114C**	TGT	**K117P**	CCG
R108C	TGT	**V111T**	ACT	**A114M**	ATG	**K117R**	AGG
R108S	TCT	**V111Q**	CAG	**A114R**	AGG	**A118G**	GGG
R108F	TTT	**V111I**	ATT	**A114W**	TGG	**A118R**	CGT
R108W	TGG	**V111C**	TGT	**A114Q**	CAG	**A118W**	TGG
R108I	ATT	**V111R**	CGT	**I115F**	TTT	**A118K**	AAG
R108L	CTT	**D112A**	GCG	**I115T**	ACT	**A118P**	CCT
R108N	AAT	**D112M**	ATG	**I115H**	CAT	**A118V**	GTG
R108V	GTT	**D112V**	GTT	**I115G**	GGT	**A118L**	TTG
A109S	TCG	**D112R**	CGG	**I115K**	AAG	**A118D**	GAT
A109R	CGG	**D112K**	AAG	**I115E**	GAG	**A118S**	AGT

[0881]

A109T	ACG	**D112P**	CCT	**I115S**	AGT	**A118F**	TTT
A109W	TGG	**D112Q**	CAG	**I115P**	CCT	**A118I**	ATT
A109I	ATT	**D112F**	TTT	**I115C**	TGT	**A118H**	CAT
A109Q	CAG	**D112G**	GGG	**I115L**	CTT	**A118E**	GAG
A109N	AAT	**D112C**	TGT	**I115Q**	CAG	**A118Q**	CAG
A109Y	TAT	**D112W**	TGG	**I115R**	CGG	**A118T**	ACT
A109G	GGG	**D112T**	ACT	**I115W**	TGG	**F119G**	GGG
A109M	ATG	**D112H**	CAT	**I115V**	GTT	**F119T**	ACT
A109D	GAT	**D112S**	TCT	**I115D**	GAT	**F119R**	CGG
F119L	TTG	**W122G**	GGG	**V125T**	ACG	**L128A**	GCG
F119N	AAT	**W122S**	TCG	**V125A**	GCT	**L128D**	GAT
F119S	AGT	**W122V**	GTT	**V125C**	TGT	**L128V**	GTG
F119C	TGT	**W122H**	CAT	**V125D**	GAT	**L128W**	TGG
F119P	CCG	**W122F**	TTT	**V125W**	TGG	**L128C**	TGT
F119W	TGG	**W122Y**	TAT	**V125R**	CGG	**L128K**	AAG
F119K	AAG	**W122K**	AAG	**V125E**	GAA	**T129G**	GGT
F119H	CAT	**W122Q**	CAG	**V125F**	TTT	**T129A**	GCT
F119A	GCG	**W122E**	GAG	**V125H**	CAT	**T129C**	TGT
F119V	GTT	**S123D**	GAT	**T126K**	AAG	**T129K**	AAG
F119Y	TAT	**S123L**	TTG	**T126V**	GTG	**T129F**	TTT
F119E	GAG	**S123A**	GCT	**T126G**	GGG	**T129Y**	TAT

[0882]

돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈
Q120K	AAG	**S123C**	TGT	**T126R**	CGG	**T129S**	TCG
Q120N	AAT	**S123I**	ATT	**T126L**	TTG	**T129R**	CGG
Q120A	GCG	**S123K**	AAG	**T126H**	CAT	**T129V**	GTT
Q120V	GTG	**S123N**	AAT	**T126M**	ATG	**T129L**	CTT
Q120D	GAT	**S123F**	TTT	**T126P**	CCG	**T129H**	CAT
Q120R	CGG	**S123Y**	TAT	**T126A**	GCG	**T129P**	CCT
Q120P	CCT	**S123M**	ATG	**T126N**	AAT	**T129E**	GAG
Q120W	TGG	**S123H**	CAT	**T126E**	GAG	**T129I**	ATT
Q120Y	TAT	**S123R**	CGG	**T126F**	TTT	**T129M**	ATG
Q120C	TGT	**S123W**	TGG	**T126W**	TGG	**F130L**	CTG
Q120H	CAT	**S123T**	ACG	**T126Q**	CAG	**F130P**	CCT
Q120T	ACT	**S123P**	CCT	**T126S**	AGT	**F130C**	TGT
Q120M	ATG	**S123G**	GGG	**P127C**	TGT	**F130R**	CGG
Q120E	GAG	**S123Q**	CAG	**P127F**	TTT	**F130Y**	TAT
Q120G	GGT	**S123V**	GTT	**P127T**	ACG	**F130H**	CAT
L121E	GAG	**N124G**	GGT	**P127E**	GAG	**F130I**	ATT
L121Q	CAG	**N124C**	TGT	**P127W**	TGG	**F130V**	GTT
L121P	CCT	**N124V**	GTG	**P127A**	GCT	**F130K**	AAG
L121R	CGG	**N124L**	CTT	**P127S**	AGT	**F130T**	ACT
L121C	TGT	**N124T**	ACG	**P127H**	CAT	**F130E**	GAG
L121G	GGG	**N124R**	CGT	**P127Q**	CAG	**F130A**	GCG
L121K	AAG	**N124M**	ATG	**P127K**	AAG	**F130N**	AAT
L121F	TTT	**N124S**	TCG	**P127R**	CGG	**F130G**	GGT
L121I	ATT	**N124P**	CCT	**P127I**	ATT	**F130S**	AGT

[0883]

L121S	TCG	**N124A**	GCG	**P127V**	GTG	**T131F**	TTT
L121V	GTT	**N124K**	AAG	**P127L**	CTG	**T131P**	CCG
L121H	CAT	**N124F**	TTT	**P127M**	ATG	**T131A**	GCG
L121T	ACT	**N124W**	TGG	**L128F**	TTT	**T131S**	TCT
L121A	GCT	**N124I**	ATT	**L128M**	ATG	**T131G**	GGT
L121N	AAT	**N124D**	GAT	**L128T**	ACT	**T131I**	ATT
W122R	CGT	**V125G**	GGG	**L128R**	CGT	**T131L**	CTT
W122A	GCG	**V125Q**	CAG	**L128S**	TCG	**T131H**	CAT
W122N	AAT	**V125S**	TCG	**L128G**	GGT	**T131Q**	CAG
W122P	CCG	**V125P**	CCG	**L128I**	ATT	**T131D**	GAT
W122T	ACG	**V125M**	ATG	**L128Q**	CAG	**T131E**	GAG
W122L	CTT	**V125Y**	TAT	**L128P**	CCT	**T131C**	TGT
T131R	CGT	**E135V**	GTT	**A138C**	TGT	**M141S**	AGT
T131Y	TAT	**E135M**	ATG	**A138T**	ACG	**M141C**	TGT
T131M	ATG	**E135S**	TCG	**A138S**	TCT	**M141L**	CTG
K132G	GGT	**E135D**	GAT	**A138R**	CGT	**M141A**	GCG
K132V	GTG	**E135T**	ACG	**A138G**	GGG	**M141D**	GAT
K132L	TTG	**E135L**	CTG	**A138E**	GAG	**M141W**	TGG
K132A	GCT	**E135A**	GCG	**A138H**	CAT	**M141G**	GGT
K132P	CCG	**E135W**	TGG	**A138M**	ATG	**M141H**	CAT
K132F	TTT	**E135F**	TTT	**A138Q**	CAG	**M141Y**	TAT

[0884]

돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈
K132R	CGG	**E135P**	CCG	**A138I**	ATT	**M141N**	AAT
K132I	ATT	**E135R**	CGG	**A138D**	GAT	**I142L**	CTG
K132H	CAT	**E135N**	AAT	**A138W**	TGG	**I142M**	ATG
K132S	TCT	**E135H**	CAT	**D139R**	CGT	**I142G**	GGT
K132M	ATG	**E135Q**	CAG	**D139V**	GTT	**I142K**	AAG
K132D	GAT	**E135I**	ATT	**D139M**	ATG	**I142A**	GCT
K132T	ACT	**G136V**	GTG	**D139C**	TGT	**I142N**	AAT
K132Y	TAT	**G136W**	TGG	**D139P**	CCT	**I142W**	TGG
K132E	GAG	**G136D**	GAT	**D139S**	TCT	**I142P**	CCG
V133G	GGG	**G136M**	ATG	**D139L**	CTT	**I142Q**	CAG
V133E	GAG	**G136N**	AAT	**D139I**	ATT	**I142Y**	TAT
V133T	ACT	**G136A**	GCG	**D139H**	CAT	**I142V**	GTG
V133N	AAT	**G136L**	TTG	**D139A**	GCG	**I142T**	ACT
V133A	GCG	**G136C**	TGT	**D139G**	GGG	**I142R**	CGG
V133H	CAT	**G136P**	CCG	**D139F**	TTT	**I142S**	AGT
V133P	CCG	**G136T**	ACG	**D139N**	AAT	**I142F**	TTT
V133K	AAG	**G136R**	CGT	**D139W**	TGG	**S143P**	CCG
V133R	CGG	**G136S**	TCG	**D139Y**	TAT	**S143C**	TGT
V133L	CTT	**G136I**	ATT	**D139E**	GAG	**S143E**	GAG
V133W	TGG	**G136H**	CAT	**I140D**	GAT	**S143G**	GGT
V133C	TGT	**G136E**	GAG	**I140K**	AAG	**S143H**	CAT
V133D	GAT	**Q137A**	GCT	**I140A**	GCT	**S143R**	CGT
V133M	ATG	**Q137R**	CGG	**I140G**	GGG	**S143L**	TTG

[0885]

V133S	AGT	**Q137G**	GGG	**I140C**	TGT	**S143Q**	CAG
S134V	GTT	**Q137K**	AAG	**I140Y**	TAT	**S143N**	AAT
S134H	CAT	**Q137H**	CAT	**I140V**	GTT	**S143W**	TGG
S134P	CCT	**Q137P**	CCT	**I140W**	TGG	**S143A**	GCT
S134G	GGG	**Q137S**	TCG	**I140F**	TTT	**S143T**	ACT
S134N	AAT	**Q137L**	CTG	**I140H**	CAT	**S143Y**	TAT
S134R	CGT	**Q137W**	TGG	**I140L**	CTG	**S143M**	ATG
S134L	CTG	**Q137F**	TTT	**I140R**	CGG	**S143I**	ATT
S134Q	CAG	**Q137T**	ACG	**I140E**	GAG	**F144K**	AAG
S134E	GAG	**Q137C**	TGT	**I140M**	ATG	**F144M**	ATG
S134Y	TAT	**Q137Y**	TAT	**I140T**	ACT	**F144E**	GAG
S134A	GCG	**Q137N**	AAT	**M141E**	GAG	**F144S**	AGT
S134K	AAG	**Q137E**	GAG	**M141I**	ATT	**F144L**	CTG
S134D	GAT	**A138V**	GTT	**M141R**	CGG	**F144W**	TGG
S134T	ACG	**A138L**	CTT	**M141T**	ACG	**F144P**	CCG
S134C	TGT	**A138P**	CCG	**M141P**	CCG	**F144R**	CGG
F144N	AAT	**G147V**	GTT	**R150H**	CAT	**P154L**	CTT
F144C	TGT	**G147Q**	CAG	**D151R**	CGT	**P154C**	TGT
F144G	GGT	**G147M**	ATG	**D151F**	TTT	**P154S**	TCT
F144T	ACT	**G147P**	CCT	**D151P**	CCG	**P154K**	AAG
F144Q	CAG	**D148R**	CGG	**D151W**	TGG	**P154I**	ATT
F144H	CAT	**D148I**	ATT	**D151Q**	CAG	**P154A**	GCT

[0886]

돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈
F144V	GTG	**D148T**	ACG	**D151L**	CTT	**P154T**	ACG
V145A	GCG	**D148G**	GGT	**D151S**	TCG	**P154H**	CAT
V145T	ACG	**D148L**	CTG	**D151G**	GGT	**P154Y**	TAT
V145L	CTG	**D148V**	GTT	**D151A**	GCT	**P154N**	AAT
V145P	CCG	**D148A**	GCG	**D151N**	AAT	**P154F**	TTT
V145K	AAG	**D148W**	TGG	**D151K**	AAG	**P154R**	CGT
V145N	AAT	**D148P**	CCG	**D151Y**	TAT	**P154Q**	CAG
V145D	GAT	**D148S**	TCG	**D151V**	GTT	**F155S**	TCT
V145H	CAT	**D148K**	AAG	**D151T**	ACT	**F155T**	ACT
V145R	CGG	**D148E**	GAG	**D151M**	ATG	**F155G**	GGT
V145Q	CAG	**D148M**	ATG	**N152G**	GGG	**F155N**	AAT
V145S	TCT	**D148N**	AAT	**N152C**	TGT	**F155R**	CGG
V145G	GGG	**D148C**	TGT	**N152F**	TTT	**F155W**	TGG
V145W	TGG	**H149W**	TGG	**N152L**	TTG	**F155L**	CTG
V145C	TGT	**H149A**	GCG	**N152P**	CCG	**F155Q**	CAG
V145E	GAG	**H149L**	TTG	**N152R**	CGG	**F155M**	ATG
R146T	ACG	**H149C**	TGT	**N152H**	CAT	**F155E**	GAG
R146L	CTG	**H149Q**	CAG	**N152T**	ACG	**F155A**	GCG
R146N	AAT	**H149T**	ACT	**N152Y**	TAT	**F155P**	CCT
R146H	CAT	**H149Y**	TAT	**N152K**	AAG	**F155V**	GTT
R146Q	CAG	**H149P**	CCG	**N152D**	GAT	**F155H**	CAT
R146K	AAG	**H149V**	GTT	**N152W**	TGG	**F155Y**	TAT
R146C	TGT	**H149R**	CGG	**N152I**	ATT	**D156H**	CAT

[0887]

R146S	AGT	**H149G**	GGT	**N152A**	GCG	**D156L**	CTT
R146D	GAT	**H149E**	GAG	**N152S**	TCT	**D156E**	GAG
R146A	GCT	**H149S**	AGT	**S153I**	ATT	**D156A**	GCT
R146Y	TAT	**H149I**	ATT	**S153R**	CGG	**D156W**	TGG
R146P	CCT	**H149N**	AAT	**S153K**	AAG	**D156C**	TGT
R146V	GTT	**R150S**	TCG	**S153C**	TGT	**D156P**	CCT
R146E	GAG	**R150E**	GAG	**S153G**	GGG	**D156V**	GTT
R146F	TTT	**R150G**	GGG	**S153H**	CAT	**D156K**	AAG
G147R	CGT	**R150M**	ATG	**S153L**	CTT	**D156S**	TCT
G147F	TTT	**R150P**	CCG	**S153V**	GTT	**D156G**	GGG
G147I	ATT	**R150T**	ACG	**S153T**	ACG	**D156T**	ACT
G147L	CTG	**R150W**	TGG	**S153P**	CCT	**D156Y**	TAT
G147A	GCG	**R150A**	GCG	**S153A**	GCG	**D156R**	CGT
G147E	GAG	**R150N**	AAT	**S153F**	TTT	**D156M**	ATG
G147H	CAT	**R150K**	AAG	**S153D**	GAT	**G157K**	AAG
G147W	TGG	**R150L**	TTG	**S153Q**	CAG	**G157D**	GAT
G147T	ACG	**R150V**	GTT	**S153Y**	TAT	**G157F**	TTT
G147C	TGT	**R150D**	GAT	**P154V**	GTT	**G157R**	CGT
G147S	TCT	**R150I**	ATT	**P154W**	TGG	**G157H**	CAT
G157L	TTG	**G160M**	ATG	**A163E**	GAG	**F166C**	TGT
G157N	AAT	**G160C**	TGT	**A163T**	ACG	**F166E**	GAG
G157Y	TAT	**G160Q**	CAG	**A163Q**	CAG	**Q167D**	GAT

[0888]

돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈
G157S	TCG	**G160V**	GTT	**A163I**	ATT	**Q167R**	CGG
G157T	ACG	**G160S**	AGT	**A163N**	AAT	**Q167A**	GCG
G157A	GCT	**G160E**	GAG	**H164L**	CTT	**Q167S**	AGT
G157Q	CAG	**G160L**	CTT	**H164M**	ATG	**Q167F**	TTT
G157P	CCG	**G160T**	ACG	**H164K**	AAG	**Q167Y**	TAT
G157V	GTG	**N161S**	AGT	**H164P**	CCG	**Q167P**	CCG
G157M	ATG	**N161C**	TGT	**H164C**	TGT	**Q167T**	ACT
P158S	TCT	**N161L**	TTG	**H164R**	CGT	**Q167V**	GTG
P158Y	TAT	**N161R**	CGT	**H164A**	GCG	**Q167L**	CTG
P158R	CGG	**N161G**	GGT	**H164V**	GTG	**Q167M**	ATG
P158L	CTT	**N161W**	TGG	**H164S**	TCG	**Q167N**	AAT
P158V	GTG	**N161Y**	TAT	**H164N**	AAT	**Q167G**	GGG
P158C	TGT	**N161E**	GAG	**H164G**	GGG	**Q167K**	AAG
P158A	GCG	**N161P**	CCT	**H164F**	TTT	**Q167E**	GAG
P158W	TGG	**N161T**	ACG	**H164Y**	TAT	**P168N**	AAT
P158I	ATT	**N161H**	CAT	**H164Q**	CAG	**P168F**	TTT
P158F	TTT	**N161I**	ATT	**H164E**	GAG	**P168R**	CGG
P158Q	CAG	**N161V**	GTG	**A165W**	TGG	**P168W**	TGG
P158T	ACT	**N161F**	TTT	**A165V**	GTT	**P168A**	GCT
P158G	GGT	**N161Q**	CAG	**A165G**	GGG	**P168T**	ACG
P158K	AAG	**L162A**	GCT	**A165K**	AAG	**P168V**	GTT
P158N	AAT	**L162G**	GGG	**A165L**	TTG	**P168G**	GGG
P158D	GAT	**L162C**	TGT	**A165P**	CCT	**P168C**	TGT

[0889]

G159R	CGG	**L162P**	CCG	**A165Q**	CAG	**P168M**	ATG
G159S	AGT	**L162R**	CGG	**A165D**	GAT	**P168H**	CAT
G159Q	CAG	**L162I**	ATT	**A165H**	CAT	**P168L**	CTT
G159P	CCT	**L162S**	TCT	**A165F**	TTT	**P168S**	AGT
G159V	GTG	**L162D**	GAT	**A165S**	AGT	**P168I**	ATT
G159K	AAG	**L162M**	ATG	**A165T**	ACT	**P168D**	GAT
G159A	GCG	**L162E**	GAG	**A165R**	CGG	**G169H**	CAT
G159Y	TAT	**L162T**	ACT	**A165N**	AAT	**G169A**	GCG
G159E	GAG	**L162Y**	TAT	**A165M**	ATG	**G169E**	GAG
G159T	ACG	**L162F**	TTT	**F166G**	GGG	**G169C**	TGT
G159M	ATG	**L162W**	TGG	**F166S**	TCG	**G169S**	TCG
G159I	ATT	**L162Q**	CAG	**F166L**	CTT	**G169L**	CTG
G159W	TGG	**A163R**	CGT	**F166V**	GTG	**G169V**	GTT
G159L	CTG	**A163G**	GGG	**F166P**	CCT	**G169T**	ACG
G159C	TGT	**A163Y**	TAT	**F166N**	AAT	**G169R**	CGG
G160A	GCG	**A163P**	CCT	**F166R**	CGT	**G169W**	TGG
G160H	CAT	**A163S**	AGT	**F166A**	GCG	**G169M**	ATG
G160N	AAT	**A163L**	CTT	**F166K**	AAG	**G169I**	ATT
G160W	TGG	**A163C**	TGT	**F166H**	CAT	**G169P**	CCG
G160R	CGG	**A163K**	AAG	**F166W**	TGG	**G169D**	GAT
G160P	CCG	**A163V**	GTG	**F166I**	ATT	**G169Q**	CAG
G160I	ATT	**A163F**	TTT	**F166M**	ATG	**P170L**	CTT

[0890]

돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈
P170R	CGG	**G173S**	AGT	**A176L**	CTG	**D179I**	ATT
P170I	ATT	**G173A**	GCG	**A176P**	CCT	**D179R**	CGT
P170T	ACG	**G173R**	AGG	**A176N**	AAT	**D179N**	AAT
P170F	TTT	**G173N**	AAT	**A176G**	GGT	**D179W**	TGG
P170Q	CAG	**G173T**	ACG	**A176S**	TCT	**D179Q**	CAG
P170G	GGG	**G173D**	GAT	**A176R**	CGT	**D179V**	GTG
P170S	TCT	**G173V**	GTT	**A176K**	AAG	**D179C**	TGT
P170H	CAT	**G173F**	TTT	**A176D**	GAT	**E180M**	ATG
P170C	TGT	**G173M**	ATG	**A176W**	TGG	**E180P**	CCT
P170M	ATG	**G173Y**	TAT	**H177T**	ACG	**E180K**	AAG
P170K	AAG	**G173P**	CCG	**H177P**	CCG	**E180Y**	TAT
P170W	TGG	**G174R**	CGT	**H177Q**	CAG	**E180Q**	CAG
P170D	GAT	**G174A**	GCG	**H177A**	GCG	**E180R**	CGG
P170A	GCG	**G174E**	GAG	**H177S**	TCG	**E180A**	GCG
G171S	TCT	**G174F**	TTT	**H177G**	GGG	**E180T**	ACT
G171M	ATG	**G174H**	CAT	**H177W**	TGG	**E180I**	ATT
G171N	AAT	**G174T**	ACT	**H177L**	CTG	**E180F**	TTT
G171P	CCT	**G174D**	GAT	**H177V**	GTT	**E180C**	TGT
G171R	CGG	**G174S**	AGT	**H177I**	ATT	**E180G**	GGG
G171Y	TAT	**G174P**	CCG	**H177R**	CGG	**E180S**	TCG
G171A	GCT	**G174W**	TGG	**H177N**	AAT	**E180N**	AAT
G171Q	CAG	**G174V**	GTT	**H177Y**	TAT	**E180D**	GAT
G171H	CAT	**G174N**	AAT	**H177C**	TGT	**D181S**	TCG

[0891]

G171L	CTT	**G174Y**	TAT	**H177D**	GAT	**D181Q**	CAG
G171W	TGG	**G174M**	ATG	**F178G**	GGT	**D181P**	CCT
G171C	TGT	**G174L**	CTT	**F178C**	TGT	**D181Y**	TAT
G171K	AAG	**D175I**	ATT	**F178W**	TGG	**D181R**	CGT
G171E	GAG	**D175T**	ACG	**F178R**	CGG	**D181V**	GTT
G171D	GAT	**D175N**	AAT	**F178K**	AAG	**D181F**	TTT
I172Y	TAT	**D175V**	GTT	**F178S**	AGT	**D181A**	GCT
I172T	ACG	**D175S**	TCG	**F178H**	CAT	**D181T**	ACG
I172P	CCT	**D175R**	CGG	**F178P**	CCT	**D181L**	TTG
I172A	GCG	**D175G**	GGG	**F178V**	GTT	**D181E**	GAG
I172L	CTT	**D175A**	GCG	**F178A**	GCT	**D181K**	AAG
I172Q	CAG	**D175F**	TTT	**F178Q**	CAG	**D181M**	ATG
I172E	GAG	**D175C**	TGT	**F178Y**	TAT	**D181C**	TGT
I172C	TGT	**D175Q**	CAG	**F178I**	ATT	**D181G**	GGT
I172M	ATG	**D175Y**	TAT	**F178T**	ACT	**E182C**	TGT
I172D	GAT	**D175L**	CTG	**F178L**	CTG	**E182P**	CCT
I172V	GTT	**D175H**	CAT	**F178E**	GAG	**E182S**	AGT
I172R	CGT	**D175P**	CCG	**D179P**	CCT	**E182T**	ACG
I172G	GGG	**D175E**	GAG	**D179L**	TTG	**E182R**	CGG
I172W	TGG	**A176F**	TTT	**D179E**	GAG	**E182D**	GAT
I172N	AAT	**A176Q**	CAG	**D179G**	GGG	**E182A**	GCT
G173C	TGT	**A176V**	GTG	**D179S**	AGT	**E182F**	TTT

[0892]

돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈
G173L	CTG	**A176E**	GAG	**D179A**	GCT	**E182L**	CTT
G173K	AAG	**A176T**	ACT	**D179K**	AAG	**E182I**	ATT
G173W	TGG	**A176C**	TGT	**D179T**	ACT	**E182Y**	TAT
E182Q	CAG	**T185D**	GAT	**R189K**	AAG	**N192S**	TCG
E182W	TGG	**N186G**	GGG	**R189P**	CCG	**N192W**	TGG
E182M	ATG	**N186A**	GCT	**R189E**	GAG	**N192G**	GGG
E182G	GGT	**N186T**	ACT	**R189V**	GTT	**N192D**	GAT
R183P	CCT	**N186R**	CGT	**R189D**	GAT	**N192V**	GTG
R183K	AAG	**N186L**	TTG	**R189Y**	TAT	**N192A**	GCT
R183W	TGG	**N186P**	CCG	**R189C**	TGT	**N192T**	ACT
R183E	GAG	**N186S**	AGT	**R189A**	GCT	**N192K**	AAG
R183A	GCT	**N186V**	GTG	**R189H**	CAT	**N192C**	TGT
R183T	ACG	**N186Q**	CAG	**R189W**	TGG	**N192M**	ATG
R183L	CTT	**N186H**	CAT	**R189N**	AAT	**L193P**	CCG
R183N	AAT	**N186C**	TGT	**R189T**	ACT	**L193G**	GGG
R183H	CAT	**N186E**	GAG	**R189Q**	CAG	**L193F**	TTT
R183V	GTG	**N186F**	TTT	**E190A**	GCG	**L193S**	TCG
R183C	TGT	**N186Y**	TAT	**E190H**	CAT	**L193W**	TGG
R183M	ATG	**N186D**	GAT	**E190V**	GTG	**L193A**	GCT
R183I	ATT	**N187R**	CGG	**E190P**	CCG	**L193R**	CGT
R183G	GGT	**N187M**	ATG	**E190C**	TGT	**L193Q**	CAG
R183S	TCT	**N187S**	TCT	**E190G**	GGT	**L193E**	GAG
W184G	GGG	**N187T**	ACG	**E190R**	CGG	**L193K**	AAG

[0893]

W184H	CAT	**N187L**	CTG	**E190I**	ATT	**L193N**	AAT
W184L	CTG	**N187W**	TGG	**E190S**	TCG	**L193I**	ATT
W184E	GAG	**N187F**	TTT	**E190T**	ACT	**L193T**	ACT
W184P	CCT	**N187K**	AAG	**E190M**	ATG	**L193D**	GAT
W184N	AAT	**N187I**	ATT	**E190L**	TTG	**L193Y**	TAT
W184A	GCG	**N187A**	GCT	**E190K**	AAG	**H194S**	AGT
W184T	ACT	**N187P**	CCG	**E190Y**	TAT	**H194E**	GAG
W184R	CGG	**N187D**	GAT	**E190D**	GAT	**H194K**	AAG
W184Q	CAG	**N187G**	GGG	**Y191T**	ACT	**H194Q**	CAG
W184V	GTG	**N187C**	TGT	**Y191H**	CAT	**H194V**	GTT
W184S	TCT	**N187H**	CAT	**Y191G**	GGG	**H194T**	ACT
W184M	ATG	**F188P**	CCG	**Y191L**	TTG	**H194L**	CTG
W184I	ATT	**F188I**	ATT	**Y191P**	CCT	**H194Y**	TAT
W184F	TTT	**F188N**	AAT	**Y191Q**	CAG	**H194F**	TTT
T185R	CGT	**F188S**	AGT	**Y191K**	AAG	**H194G**	GGT
T185Y	TAT	**F188Q**	CAG	**Y191D**	GAT	**H194I**	ATT
T185W	TGG	**F188K**	AAG	**Y191A**	GCG	**H194W**	TGG
T185H	CAT	**F188G**	GGG	**Y191W**	TGG	**H194M**	ATG
T185G	GGG	**F188W**	TGG	**Y191S**	TCT	**H194A**	GCT
T185P	CCT	**F188E**	GAG	**Y191V**	GTT	**H194P**	CCT
T185S	TCG	**F188H**	CAT	**Y191E**	GAG	**R195C**	TGT
T185V	GTT	**F188D**	GAT	**Y191R**	CGT	**R195F**	TTT

[0894]

돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈
T185Q	CAG	**F188A**	GCG	**Y191C**	TGT	**R195W**	TGG
T185N	AAT	**F188L**	CTT	**N192R**	CGG	**R195T**	ACT
T185C	TGT	**F188R**	CGT	**N192L**	CTG	**R195L**	CTG
T185L	CTT	**F188V**	GTT	**N192Q**	CAG	**R195G**	GGT
T185A	GCG	**R189L**	TTG	**N192P**	CCT	**R195Q**	CAG
T185E	GAG	**R189G**	GGG	**N192H**	CAT	**R195K**	AAG
R195S	TCT	**A198F**	TTT	**L201N**	AAT	**L205S**	TCT
R195A	GCT	**A198W**	TGG	**G202T**	ACG	**L205G**	GGT
R195D	GAT	**A198Y**	TAT	**G202Y**	TAT	**L205P**	CCT
R195P	CCT	**A198D**	GAT	**G202E**	GAG	**L205E**	GAG
R195Y	TAT	**H199I**	ATT	**G202V**	GTG	**L205V**	GTG
R195E	GAG	**H199P**	CCG	**G202S**	TCT	**L205M**	ATG
R195V	GTG	**H199G**	GGT	**G202L**	CTG	**L205N**	AAT
V196T	ACG	**H199N**	AAT	**G202I**	ATT	**L205C**	TGT
V196D	GAT	**H199S**	TCG	**G202M**	ATG	**L205I**	ATT
V196G	GGG	**H199L**	TTG	**G202H**	CAT	**L205A**	GCG
V196E	GAG	**H199M**	ATG	**G202C**	TGT	**L205R**	CGG
V196A	GCG	**H199A**	GCG	**G202R**	CGT	**L205W**	TGG
V196S	AGT	**H199C**	TGT	**G202P**	CCT	**L205Q**	CAG
V196Q	CAG	**H199K**	AAG	**G202A**	GCT	**G206I**	ATT
V196P	CCG	**H199R**	CGT	**G202K**	AAG	**G206V**	GTG
V196R	CGT	**H199V**	GTG	**G202D**	GAT	**G206A**	GCG
V196H	CAT	**H199W**	TGG	**H203Y**	TAT	**G206C**	TGT

[0895]

V196Y	TAT	**H199T**	ACT	**H203E**	GAG	**G206S**	TCG
V196I	ATT	**H199E**	GAG	**H203R**	CGG	**G206P**	CCG
V196L	CTG	**E200P**	CCG	**H203Q**	CAG	**G206L**	TTG
V196K	AAG	**E200G**	GGC	**H203P**	CCG	**G206D**	GAT
V196M	ATG	**E200A**	GCT	**H203G**	GGG	**G206M**	ATG
A197G	GGT	**E200T**	ACG	**H203T**	ACT	**G206R**	CGG
A197S	AGT	**E200I**	ATT	**H203D**	GAT	**G206Q**	CAG
A197L	CTT	**E200W**	TGG	**H203L**	TTG	**G206E**	GAG
A197P	CCG	**E200R**	CGG	**H203N**	AAT	**G206H**	CAT
A197V	GTG	**E200F**	TTT	**H203A**	GCT	**G206T**	ACG
A197Y	TAT	**E200M**	ATG	**H203S**	TCT	**G206W**	TGG
A197Q	CAG	**E200D**	GAT	**H203V**	GTT	**L207S**	TCT
A197R	CGG	**E200V**	GTG	**H203I**	ATT	**L207Y**	TAT
A197T	ACT	**E200C**	TGT	**H203C**	TGT	**L207A**	GCG
A197I	ATT	**E200S**	TCT	**S204R**	CGG	**L207R**	CGT
A197H	CAT	**E200Y**	TAT	**S204N**	AAT	**L207P**	CCG
A197E	GAG	**E200N**	AAT	**S204A**	GCG	**L207Q**	CAG
A197W	TGG	**L201A**	GCG	**S204T**	ACT	**L207N**	AAT
A197N	AAT	**L201R**	CGG	**S204Y**	TAT	**L207K**	AAG
A197C	TGT	**L201E**	GAG	**S204V**	GTG	**L207M**	ATG
A198T	ACG	**L201P**	CCT	**S204L**	CTT	**L207W**	TGG
A198K	AAG	**L201G**	GGT	**S204H**	CAT	**L207H**	CAT

[0896]

돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈
A198S	TCG	**L201V**	GTT	**S204D**	GAT	**L207D**	GAT
A198H	CAT	**L201T**	ACG	**S204Q**	CAG	**L207V**	GTT
A198G	GGT	**L201I**	ATT	**S204G**	GGG	**L207I**	ATT
A198E	GAG	**L201S**	TCT	**S204W**	TGG	**L207G**	GGT
A198P	CCG	**L201W**	TGG	**S204I**	ATT	**S208D**	GAT
A198L	TTG	**L201Q**	CAG	**S204K**	AAG	**S208V**	GTT
A198R	CGT	**L201D**	GAT	**S204P**	CCT	**S208P**	CCT
A198V	GTT	**L201M**	ATG	**L205T**	ACG	**S208G**	GGT
A198M	ATG	**L201K**	AAG	**L205D**	GAT	**S208A**	GCG
S208K	AAG	**T211Q**	CAG	**G214A**	GCT	**M217A**	GCG
S208N	AAT	**T211S**	TCG	**G214D**	GAT	**M217H**	CAT
S208F	TTT	**T211A**	GCG	**G214F**	TTT	**M217I**	ATT
S208Q	CAG	**T211F**	TTT	**G214Y**	TAT	**M217D**	GAT
S208W	TGG	**T211D**	GAT	**G214M**	ATG	**Y218C**	TGT
S208T	ACG	**T211W**	TGG	**G214C**	TGT	**Y218F**	TTT
S208E	GAG	**T211L**	CTG	**A215L**	CTG	**Y218W**	TGG
S208C	TGT	**D212E**	GAG	**A215Q**	CAG	**Y218L**	CTG
S208R	CGT	**D212A**	GCG	**A215M**	ATG	**Y218A**	GCG
S208L	CTT	**D212K**	AAG	**A215G**	GGT	**Y218P**	CCG
H209T	ACG	**D212R**	CGG	**A215W**	TGG	**Y218R**	CGG
H209Y	TAT	**D212T**	ACG	**A215S**	AGT	**Y218N**	AAT
H209R	CGG	**D212N**	AAT	**A215T**	ACG	**Y218V**	GTG
H209Q	CAG	**D212G**	GGG	**A215V**	GTT	**Y218Q**	CAG

[0897]

H209A	GCT	**D212S**	TCT	**A215N**	AAT	**Y218I**	ATT
H209G	GGG	**D212P**	CCG	**A215P**	CCG	**Y218D**	GAT
H209N	AAT	**D212Q**	CAG	**A215H**	CAT	**Y218S**	TCG
H209P	CCT	**D212V**	GTT	**A215K**	AAG	**Y218G**	GGG
H209W	TGG	**D212L**	TTG	**A215I**	ATT	**Y218E**	GAG
H209V	GTT	**D212F**	TTT	**A215R**	CGT	**P219L**	TTG
H209D	GAT	**D212H**	CAT	**A215C**	TGT	**P219C**	TGT
H209S	AGT	**D212Y**	TAT	**A215D**	GAT	**P219V**	GTG
H209F	TTT	**I213Q**	CAG	**L216A**	GCT	**P219D**	GAT
H209L	CTG	**I213T**	ACT	**L216C**	TGT	**P219F**	TTT
H209C	TGT	**I213C**	TGT	**L216D**	GAT	**P219A**	GCG
S210C	TGT	**I213P**	CCT	**L216E**	GAG	**P219T**	ACT
S210G	GGT	**I213H**	CAT	**L216G**	GGG	**P219E**	GAG
S210I	ATT	**I213A**	GCG	**L216I**	ATT	**P219Q**	CAG
S210R	CGT	**I213V**	GTT	**L216K**	AAG	**P219R**	CGG
S210L	CTG	**I213G**	GGG	**L216M**	ATG	**P219H**	CAT
S210V	GTG	**I213N**	AAT	**L216P**	CCT	**P219G**	GGG
S210H	CAT	**I213L**	CTT	**L216Q**	CAG	**P219K**	AAG
S210N	AAT	**I213S**	AGT	**L216R**	CGG	**P219S**	TCG
S210F	TTT	**I213M**	ATG	**L216S**	TCT	**P219W**	TGG
S210P	CCG	**I213R**	CGG	**L216T**	ACT	**S220R**	CGT
S210W	TGG	**I213K**	AAG	**L216V**	GTG	**S220A**	GCG

돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈
S210Q	CAG	**I213F**	TTT	**L216W**	TGG	**S220Q**	CAG
S210T	ACG	**I213D**	GAT	**M217P**	CCT	**S220T**	ACT
S210K	AAG	**I213E**	GAG	**M217Y**	TAT	**S220L**	CTT
S210A	GCG	**G214L**	TTG	**M217T**	ACG	**S220K**	AAG
T211P	CCG	**G214Q**	CAG	**M217C**	TGT	**S220G**	GGG
T211R	CGT	**G214S**	TCT	**M217S**	AGT	**S220H**	CAT
T211K	AAG	**G214T**	ACT	**M217L**	CTG	**S220E**	GAG
T211G	GGG	**G214V**	GTG	**M217N**	AAT	**S220M**	ATG
T211M	ATG	**G214I**	ATT	**M217R**	CGG	**S220V**	GTT
T211N	AAT	**G214R**	CGT	**M217Q**	CAG	**S220P**	CCG
T211V	GTG	**G214P**	CCG	**M217K**	AAG	**S220I**	ATT
T211H	CAT	**G214E**	GAG	**M217G**	GGG	**S220F**	TTT
S220N	AAT	**S224T**	ACG	**V227K**	AAG	**A230S**	TCG
Y221W	TGG	**S224Q**	CAG	**V227L**	CTG	**A230C**	TGT
Y221K	AAG	**S224R**	CGG	**V227P**	CCT	**A230V**	GTT
Y221Q	CAG	**S224P**	CCG	**V227S**	TCT	**A230T**	ACT
Y221C	TGT	**S224I**	ATT	**V227T**	ACT	**A230Y**	TAT
Y221N	AAT	**S224V**	GTT	**V227W**	TGG	**A230M**	ATG
Y221P	CCT	**S224L**	TTG	**V227Y**	TAT	**A230N**	AAT
Y221V	GTT	**S224C**	TGT	**V227G**	GGG	**A230H**	CAT
Y221A	GCG	**S224K**	AAG	**V227H**	CAT	**Q231I**	ATT
Y221G	GGG	**S224D**	GAT	**V227Q**	CAG	**Q231A**	GCT
Y221R	CGG	**S224H**	CAT	**V227R**	CGT	**Q231F**	TTT

[0898]

Y221S	TCG	**S224M**	ATG	**Q228A**	GCT	**Q231P**	CCT
Y221M	ATG	**S224A**	GCT	**Q228D**	GAT	**Q231Y**	TAT
Y221T	ACG	**S224W**	TGG	**Q228E**	GAG	**Q231R**	CGT
Y221L	CTT	**G225D**	GAT	**Q228G**	GGT	**Q231L**	CTG
Y221E	GAG	**G225R**	CGT	**Q228H**	CAT	**Q231D**	GAT
T222L	TTG	**G225Q**	CAG	**Q228K**	AAG	**Q231G**	GGT
T222Y	TAT	**G225M**	ATG	**Q228L**	CTG	**Q231V**	GTT
T222R	CGT	**G225P**	CCT	**Q228M**	ATG	**Q231W**	TGG
T222V	GTT	**G225W**	TGG	**Q228N**	AAT	**Q231S**	AGT
T222P	CCT	**G225S**	TCT	**Q228P**	CCG	**Q231H**	CAT
T222S	AGT	**G225E**	GAG	**Q228R**	CGG	**Q231C**	TGT
T222A	GCT	**G225V**	GTT	**Q228S**	TCT	**Q231M**	ATG
T222H	CAT	**G225T**	ACG	**Q228T**	ACG	**D232H**	CAT
T222G	GGG	**G225K**	AAG	**Q228W**	TGG	**D232G**	GGG
T222M	ATG	**G225N**	AAT	**Q228Y**	TAT	**D232R**	CGT
T222F	TTT	**G225C**	TGT	**L229R**	CGG	**D232P**	CCT
T222C	TGT	**G225H**	CAT	**L229A**	GCG	**D232Y**	TAT
T222I	ATT	**G225A**	GCG	**L229T**	ACG	**D232N**	AAT
T222N	AAT	**D226S**	TCT	**L229Q**	CAG	**D232S**	TCG
T222W	TGG	**D226W**	TGG	**L229P**	CCT	**D232F**	TTT
T222D	GAT	**D226R**	CGG	**L229E**	GAG	**D232V**	GTG
F223L	TTG	**D226A**	GCT	**L229W**	TGG	**D232K**	AAG

[0899]

돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈
F223T	ACG	**D226N**	AAT	**L229M**	ATG	**D232W**	TGG
F223C	TGT	**D226T**	ACT	**L229I**	ATT	**D232Q**	CAG
F223R	CGT	**D226E**	GAG	**L229G**	GGT	**D232E**	GAG
F223N	AAT	**D226L**	CTT	**L229C**	TGT	**D232T**	ACT
F223P	CCT	**D226P**	CCT	**L229Y**	TAT	**D232L**	CTG
F223E	GAG	**D226H**	CAT	**L229D**	GAT	**D233Q**	CAG
F223G	GGG	**D226G**	GGT	**L229H**	CAT	**D233P**	CCG
F223Q	CAG	**D226I**	ATT	**L229V**	GTG	**D233S**	TCT
F223A	GCG	**D226M**	ATG	**A230L**	TTG	**D233T**	ACG
F223S	TCT	**D226V**	GTG	**A230G**	GGT	**D233A**	GCG
F223Y	TAT	**D226C**	TGT	**A230W**	TGG	**D233W**	TGG
F223H	CAT	**V227A**	GCT	**A230P**	CCG	**D233G**	GGT
F223K	AAG	**V227C**	TGT	**A230D**	GAT	**D233R**	CGT
F223M	ATG	**V227D**	GAT	**A230R**	CGT	**D233E**	GAG
S224G	GGG	**V227E**	GAG	**A230I**	ATT	**D233N**	AAT
D233V	GTG	**G236N**	AAT	**I240G**	GGG	**R243L**	CTT
D233M	ATG	**G236F**	TTT	**I240Q**	CAG	**R243A**	GCG
D233L	CTG	**I237S**	TCG	**I240P**	CCG	**R243H**	CAT
D233K	AAG	**I237L**	CTG	**I240R**	CGG	**R243Q**	CAG
D233I	ATT	**I237R**	CGT	**I240S**	TCG	**R243S**	AGT
I234A	GCT	**I237Q**	CAG	**I240K**	AAG	**R243I**	ATT
I234T	ACG	**I237K**	AAG	**I240V**	GTG	**R243C**	TGT
I234V	GTT	**I237D**	GAT	**I240D**	GAT	**R243N**	AAT

[0900]

I234W	TGG	**I237A**	GCG	**I240A**	GCG	**R243Y**	TAT
I234E	GAG	**I237T**	ACG	**I240C**	TGT	**R243G**	GGG
I234G	GGT	**I237E**	GAG	**I240L**	CTT	**R243D**	GAT
I234L	CTT	**I237C**	TGT	**I240F**	TTT	**R243V**	GTG
I234H	CAT	**I237G**	GGG	**I240Y**	TAT	**S244P**	CCG
I234M	ATG	**I237P**	CCT	**I240M**	ATG	**S244L**	CTT
I234N	AAT	**I237Y**	TAT	**I240T**	ACG	**S244W**	TGG
I234Y	TAT	**I237W**	TGG	**Y241V**	GTT	**S244M**	ATG
I234P	CCT	**I237N**	AAT	**Y241A**	GCT	**S244V**	GTT
I234D	GAT	**Q238G**	GGG	**Y241G**	GGG	**S244Q**	CAG
I234Q	CAG	**Q238H**	CAT	**Y241H**	CAT	**S244D**	GAT
I234C	TGT	**Q238S**	TCG	**Y241R**	CGG	**S244E**	GAG
D235H	CAT	**Q238Y**	TAT	**Y241P**	CCG	**S244T**	ACG
D235G	GGG	**Q238F**	TTT	**Y241Q**	CAG	**S244H**	CAT
D235A	GCG	**Q238E**	GAG	**Y241L**	TTG	**S244G**	GGT
D235P	CCG	**Q238L**	TTG	**Y241T**	ACG	**S244A**	GCT
D235L	CTT	**Q238W**	TGG	**Y241S**	AGT	**S244F**	TTT
D235V	GTG	**Q238P**	CCG	**Y241W**	TGG	**S244Y**	TAT
D235E	GAG	**Q238R**	AGG	**Y241N**	AAT	**S244R**	CGT
D235R	CGT	**Q238C**	TGT	**Y241M**	ATG	**Q245P**	CCT
D235Q	CAG	**Q238N**	AAT	**Y241I**	ATT	**Q245I**	ATT
D235T	ACG	**Q238I**	ATT	**Y241D**	GAT	**Q245F**	TTT

[0901]

돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈
D235C	TGT	**Q238T**	ACG	**G242A**	GCG	**Q245V**	GTT
D235S	TCG	**Q238K**	AAG	**G242F**	TTT	**Q245M**	ATG
D235N	AAT	**A239S**	TCT	**G242L**	CTT	**Q245T**	ACT
D235Y	TAT	**A239Q**	CAG	**G242N**	AAT	**Q245E**	GAG
D235I	ATT	**A239T**	ACG	**G242P**	CCT	**Q245S**	TCG
G236M	ATG	**A239P**	CCT	**G242W**	TGG	**Q245R**	CGG
G236R	CGG	**A239V**	GTG	**G242T**	ACG	**Q245G**	GGT
G236D	GAT	**A239L**	CTG	**G242R**	CGT	**Q245H**	CAT
G236S	TCT	**A239Y**	TAT	**G242V**	GTT	**Q245L**	CTT
G236T	ACT	**A239I**	ATT	**G242S**	TCG	**Q245K**	AAG
G236C	TGT	**A239C**	TGT	**G242I**	ATT	**Q245W**	TGG
G236K	AAG	**A239G**	GGG	**G242Y**	TAT	**Q245C**	TGT
G236E	GAG	**A239W**	TGG	**G242H**	CAT	**N246W**	TGG
G236P	CCG	**A239F**	TTT	**G242E**	GAG	**N246R**	CGG
G236I	ATT	**A239K**	AAG	**G242K**	AAG	**N246A**	GCG
G236Y	TAT	**A239H**	CAT	**R243P**	CCG	**N246F**	TTT
G236L	CTG	**A239R**	CGT	**R243K**	AAG	**N246G**	GGT
G236V	GTT	**A239D**	GAT	**R243T**	ACG	**N246P**	CCT
N246V	GTT	**Q249G**	GGT	**G252P**	CCT	**T255L**	TTG
N246Q	CAG	**Q249N**	AAT	**G252H**	CAT	**T255H**	CAT
N246Y	TAT	**Q249K**	AAG	**G252C**	TGT	**P256S**	AGT
N246C	TGT	**Q249I**	ATT	**G252V**	GTT	**P256V**	GTG
N246I	ATT	**Q249Y**	TAT	**G252I**	ATT	**P256F**	TTT

[0902]

N246L	TTG	**Q249V**	GTG	**P253C**	TGT	**P256Y**	TAT
N246S	TCT	**Q249L**	TTG	**P253G**	GGT	**P256I**	ATT
N246T	ACT	**Q249H**	CAT	**P253Q**	CAG	**P256A**	GCT
N246K	AAG	**P250L**	CTG	**P253I**	ATT	**P256L**	CTT
N246D	GAT	**P250S**	TCG	**P253L**	CTG	**P256G**	GGT
P247A	GCG	**P250R**	CGG	**P253R**	CGG	**P256N**	AAT
P247D	GAT	**P250Y**	TAT	**P253A**	GCT	**P256R**	CGG
P247E	GAG	**P250M**	ATG	**P253E**	GAG	**P256Q**	CAG
P247F	TTT	**P250F**	TTT	**P253Y**	TAT	**P256E**	GAG
P247G	GGG	**P250A**	GCT	**P253W**	TGG	**P256K**	AAG
P247H	CAT	**P250K**	AAG	**P253M**	ATG	**P256M**	ATG
P247I	ATT	**P250G**	GGT	**P253V**	GTG	**P256C**	TGT
P247K	AAG	**P250N**	AAT	**P253T**	ACT	**K257C**	TGT
P247L	CTG	**P250T**	ACT	**P253K**	AAG	**K257M**	ATG
P247N	AAT	**P250W**	TGG	**P253N**	AAT	**K257V**	GTT
P247Q	CAG	**P250D**	GAT	**Q254R**	CGT	**K257A**	GCT
P247R	CGT	**P250V**	GTG	**Q254G**	GGG	**K257E**	GAG
P247S	TCG	**P250Q**	CAG	**Q254W**	TGG	**K257S**	TCT
P247T	ACG	**I251A**	GCG	**Q254T**	ACT	**K257L**	CTT
P247V	GTT	**I251Q**	CAG	**Q254A**	GCT	**K257I**	ATT
V248W	TGG	**I251G**	GGG	**Q254F**	TTT	**K257G**	GGG
V248L	CTG	**I251L**	CTG	**Q254D**	GAT	**K257N**	AAT

돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈	돌연변이	코돈
V248Q	CAG	**I251K**	AAG	**Q254P**	CCG	**K257F**	TTT
V248M	ATG	**I251R**	CGT	**Q254L**	CTG	**K257W**	TGG
V248Y	TAT	**I251E**	GAG	**Q254C**	TGT	**K257R**	CGG
V248G	GGG	**I251D**	GAT	**Q254Y**	TAT	**K257P**	CCG
V248C	TGT	**I251T**	ACG	**Q254I**	ATT	**K257T**	ACT
V248R	CGG	**I251C**	TGT	**Q254E**	GAG	**A258Q**	CAG
V248A	GCG	**I251Y**	TAT	**Q254V**	GTG	**A258Y**	TAT
V248H	CAT	**I251P**	CCT	**Q254S**	TCT	**A258W**	TGG
V248I	ATT	**I251S**	TCT	**T255I**	ATT	**A258G**	GGG
V248T	ACT	**I251W**	TGG	**T255Q**	CAG	**A258L**	TTG
V248K	AAG	**I251V**	GTT	**T255P**	CCG	**A258F**	TTT
V248S	TCG	**G252F**	TTT	**T255R**	CGT	**A258M**	ATG
V248F	TTT	**G252W**	TGG	**T255C**	TGT	**A258N**	AAT
V248E	GAG	**G252A**	GCG	**T255N**	AAT	**A258V**	GTG
Q249T	ACT	**G252R**	CGG	**T255S**	AGT	**A258T**	ACG
Q249W	TGG	**G252L**	CTT	**T255V**	GTG	**A258I**	ATT
Q249R	CGG	**G252E**	GAG	**T255E**	GAG	**A258D**	GAT
Q249E	GAG	**G252D**	GAT	**T255G**	GGG	**A258R**	CGT
Q249A	GCT	**G252K**	AAG	**T255K**	AAG	**A258E**	GAG
Q249P	CCG	**G252S**	TCG	**T255A**	GCT	**A258P**	CCG
Q249C	TGT	**G252T**	ACG	**T255F**	TTT	**T255L**	TTG

[0903]

[0904] DNA 합성 프로토콜에 따라 개별 라이브러리 멤버를 코드화하는 DNA를 만들고, 통상의 분자생물학적 기법을 이용하여 발현시켰다. 간단하게, 통상의 분자생물학적 기법을 이용하여 DNA를 벡터 pET303CTHis(Invitrogen, 서열번호:533) 내로 연결(ligation)하였다. 하나의 각각의 hMMP-1 돌연변이체를 함유하는 플라스미드를 제조사 권장사항을 이용하여 BL21(DE3) *E. coli* 세포(Tigen, Beiging, China) 내로 형질전환하였다. 모든 라이브러리 멤버에 대해 상기 과정을 반복하였다.형질전환 배양물을 암피실린 첨가제를 함유한 LB 배지 1 mL을 접종하는데 사용하였다. 배양물을 16시간 동안 진탕하면서 37℃에서 성장시켰다. 1mM 이소프로필-β-D-티오갈락토시드(IPTG)를 첨가하여 단백질 발현을 유도하고, 배양물을 25℃에서 진탕하면서 배양하였다. 6시간 후, 세포를 6,000g에서 10분간 원심분리하여 펠렛화하고, 상청액을 제거하였다. 4μl DNAse(10μg/ml), 4μl RNAse(10μg/ml) 및 4μl 리소자임(10μg/ml)를 함유한 50μl OS 완충액(200mM pH 7.5 트리스-HCV, 20% 수크로스, 1mM EDTA)에서 25℃에서 10분 동안 세포를 배양함으로써 주변세포질(periplasmic) 단백질을 강화시켰다. 물 50μl를 각 웰에 첨가하고, 6000g에서 10분간 원심분리하여 세포잔해물을 제거하였다. hMMP-1 단백질을 함유한 상청액을 -20℃에 보관하였다. 다음의 실시예에서 기술한 바와 같이 상청액의 활성을 스크리닝하였다.

[0905] **B. 야생형 hMMP-1의 클로닝 및 발현**

[0906] 본 실시예에서, 야생형 hMMP-1를 *E. coli* 및 CHO-S 세포 둘다에서 각각 발현시켰다.

[0907] **1. *E. coli*에서 발현**

[0908] 야생형 hMMP-1(서열번호:534에 기재된 뉴클레오티드 서열을 가지는 클론 BAP006_10)를 벡터 pET303CTHis(Invitrogen, 서열번호:533) 내로 클로닝하고, BL21(DE3) *E. coli* 내에서 성장시켰다. pET303CTHis 벡터는 C-말단 His 태그(서열번호:235)를 함유하였다. 상기에서 기술된 바와 같이 1mM 이소프로필-β-D-티오갈락토시드(IPTG)를 첨가하여 단백질 발현을 유도하였다. 발현후, 실시예 27A에 기술된 바와 같이 단백질을 강화시키고, 이어서 표준 분자생물학 프로토콜에 따라 HiTrap Ni^{2+} 칼럼(GE Healthcare)을 이용하여 정제하였다. 발현 및 정제는 SDS/PAGE 및 웨스턴블롯 분석으로 모니터링하였다.

[0909] **2. CHO-S 세포에서 발현**

[0910] 야생형 hMMP-1(서열번호:534에서 기재된 뉴클레오티드 서열을 가지는 클론 BAP006_2)를 CHO-S 세포에서 발현시키고, 배지 내로 분비시켰다. 표준 분자생물학 프로토콜에 따라 HiTrap Ni^{2+} 칼럼(GE Healthcare)을 이용하여 야생형 hMMP-1 단백질을 정제하였다.

[0911] **실시예 28**

[0912] **형광생성 펩티드 기질을 이용한 hMMP-1 돌연변이체의 효소활성 측정**

[0913] 본 실시예에서, 실시예 27에서 생산된 hMMP-1 돌연변이체 라이브러리를 고효율 형광활성 분석을 이용하여 스크

리닝하여 온도 민감성 hMMP-1 돌연변이체를 확인하였다. 일시적으로 민감한 hMMP-1 돌연변이체를 스크리닝하기 위하여, 상업적으로 입수가능하고 Mca-K-P-L-G-L-Dpa-A-R-NH_2(서열번호:535; Mca=(7-메톡시쿠마린-4-일)아세틸; Dpa=N-3-(2,4,-디니트로페닐)-L-2,3-디아미노프로피오닐; R&D 시스템스, Minneapolis, MN, Cat# ES010)로서 명명되는 형광생성 기질 peptide IX를 이용하여 각각의 개별 돌연변이체의 효소활성을 25℃ 및 37℃ 및/또는 34℃에서 측정하였다. 펩티드 기질은 2,4,-디니트로페닐 기로 공명에너지 전이(resonance energy transfer)에 의해 소광되는 고형광의 7-메톡시쿠마린기를 함유한다. 활성화된 hMMP-1은 글리신과 루신 사이에 아미드 결합을 절단하여 방출된 형광의 증가를 유발한다. 먼저 96-웰 분석으로 반응을 수행하고, 14ml 튜브 포맷을 이용하여 확인하였다.

[0914] **A. 96-웰 분석**

[0915] 상청액의 활성을 평가하기 전, 상청액에 가공제(processing agent)를 처리하여 불활성 자이모겐형을 활성인 효소로 활성화시켰다. 요약하면, 실시예 27에서 생산된 각각의 hMMP-1 돌연변이체 상청액 4㎕를 96-웰 플레이트에서 1mM의 p-아미노페닐머큐릭 아세테이트(APMA)를 가지는 TCNB(50nM 트리스, 10mM $CaCl_2$, 150mM NaCl, 0.05% Brij 35, pH 7.5) 100㎕에 첨가하였다. 용액을 반응온도(25℃ 또는 37℃)에서 2시간 동안 배양하였다. 본 활성화 단계는 상기 프로펩티드를 절단하고, 성숙한 hMMP-1을 생성한다.

[0916] 활성화 이후, 지시된 반응온도(25℃ 또는 37℃중 하나)에서 1시간 동안 10㎛M의 최종농도로 620㎛M Mca-K-P-L-G-L-Dpa-A-R-NH_2 형광기질을 함유한 TCNB 1.6㎕를 각 웰에 첨가하였다. 320nm 여기/405nm 발광에서 형광 플레이트 리더기로 형광을 측정함으로써 형광을 검출하였다. 상대적인 형광 유닛 (RFU)을 측정하였다. 야생형 hMMP-1 및 플라스미드/벡터 형질전환 세포의 상청액을 양성 및 음성 대조군으로서 사용하였다. 각각의 시료, 반응온도, 그리고 양성 및 음성 대조군에 대하여 듀플리케이트(duplicate) 반응을 수행하였다.

[0917] 2687개 hMMP-1 돌연변이체의 초기 스크린으로부터, 37℃에서 활성이 감소된 199개의 추정 일차 히트(hits)를 확인하였다(표 22 참조). 상기 hMMP-1 돌연변이체를 동일한 분석을 이용하여 재스크리닝하고, 104개의 일차 히트를 확인하였다(하기 표 23 참조). 25℃에서 활성이고 37℃에서 활성이 적어도 16% 감소된(예를 들어, 25℃ 또는 37℃(25℃/37℃)에서 활성의 비율은 1.2보다 크거나 동일함) hMMP-1 돌연변이체를 일차 온도 민감성 히트로 확인하는 것으로 간주하였다. 하기 표 22는 hMMP-1 돌연변이, 25℃ 및 37℃에서 평균 RFU, 및 활성 비율(25℃/37℃)를 목록화하고 있다. 표는 또한 온도 표현형을 목록화하고 있다: DOWN은 돌연변이체의 활성 비율(25℃/37℃)이 야생형의 활성 비율(25℃/37℃)에 비해 감소된 것, 즉 야생형의 활성 16%보다 더 감소된 것을 지시하며; NEUTRAL은 돌연변이체의 활성 비율(25℃/37℃)이 야생형의 활성 비율(25℃/37℃)과 유사한 것, 즉 야생형의 활성의 16% 이내인 것을 지시하며; 및 UP은 돌연변이체의 활성 비율(25℃/37℃)이 야생형의 활성 비율(25℃/37℃)에 비해 증가된 것, 즉 야생형의 활성보다 16% 더 증가된 것을 지시한다.

[0918] 하기 표 22는 또한 야생형 hMMP-1과 비교하여 25℃ 및 37℃에서 잔류활성을 목록화하고 있다. 잔류활성은 25℃ 또는 37℃ 중 하나의 지시된 온도에서 야생형 hMMP-1 활성에 대한 hMMP-1 돌연변이체 활성의 비율이다. hMMP-1 돌연변이체 중 몇개는 25℃에서 야생형 hMMP-1과 비슷하거나 그보다 큰 활성을 가지나, 37℃에서 모두 감소된 활성을 보였으며, 따라서 상승된 온도에서 이들의 활성이 감소되는 것을 재확인하였다.

[0919] [표 22] 온도 민감성 hMMP-1 돌연변이체에 대한 초기 스크린 결과

온도 표현형	hMMP-1 돌연변이	서열 번호	평균 RFU 25℃	평균 RFU 37℃	비율 25℃/ 37℃	상대적 활성 Mut/wt 25℃	상대적 활성 Mut/wt 37℃
Neutral	T84F	479	6312.72	6453.46	0.98	1.10	1.27
Neutral	E85F	480	6092.47	6362.37	0.96	1.06	1.26
Up	L95K	328	1333.28	1191.46	1.12	0.15	0.14
Down	L95I	329	1707.98	2294.02	0.74	0.30	0.45
Down	R98D	481	2905.96	3867.31	0.75	0.33	0.47
Down	I99Q	482	3318.21	4623.91	0.72	0.37	0.56
Down	E100V	457	3980.72	5009.20	0.79	1.26	1.01
Neutral	E100R	451	7410.11	7964.52	0.93	0.83	0.96
Neutral	E100S	454	3768.09	4664.58	0.81	0.42	0.56
Neutral	E100T	453	6985.28	7478.12	0.93	0.79	0.90
Neutral	E100F	455	6709.27	7436.60	0.90	0.75	0.90
Neutral	E100I	456	8824.19	8458.79	1.04	0.99	1.02
Neutral	E100N	452	8809.68	8215.63	1.07	0.99	0.99
Neutral	T103Y	458	1181.09	1423.76	0.83	0.37	0.29
Neutral	P104A	484	8861.30	8360.82	1.06	1.00	1.01
Up	P104M	483	6709.44	7118.65	0.94	0.88	0.75
Up	D105A	340	2674.16	1227.06	2.18	0.65	0.24
Up	D105F	336	2009.56	1221.58	1.65	0.49	0.24
Up	D105G	335	2407.89	1686.68	1.43	0.58	0.34
Up	D105I	338	1732.38	1105.99	1.57	0.42	0.22
Up	D105L	339	1563.61	859.56	1.82	0.38	0.17
Up	D105N	332	3766.72	1475.08	2.55	0.91	0.29
Up	D105R	331	3892.02	2016.90	1.93	0.94	0.40
Up	D105S	334	3646.49	2727.22	1.34	0.88	0.54
Up	D105T	333	2513.64	1729.46	1.45	0.61	0.34
Up	D105W	337	2565.93	1855.05	1.38	0.62	0.37
Neutral	D105E	330	4000.92	3366.64	1.19	0.59	0.45
Neutral	L106C	485	2995.56	3678.33	0.81	0.34	0.44
Neutral	L106S	486	2730.64	2899.36	0.94	0.31	0.35

[0920]

[0921]

Neutral	A109H	487	7206.01	7536.96	0.96	0.81	0.91
Neutral	D110A	488	4179.59	5112.44	0.82	0.47	0.62
Neutral	V111R	489	2401.69	2925.16	0.82	0.27	0.35
Neutral	D112S	490	7203.69	7600.93	0.95	0.81	0.92
Neutral	A118T	491	745.83	665.63	1.12	0.13	0.13
Down	S123V	492	3220.29	4504.25	0.71	0.41	0.60
Neutral	N124D	493	6218.73	6620.92	0.94	0.92	0.88
Neutral	T126S	494	7114.42	6856.69	1.04	1.06	0.91
Up	G147P	495	494.94	392.93	1.26	0.07	0.05
Up	R150P	345	2291.14	828.28	2.77	0.31	0.12
Neutral	R150V	344	6869.28	6604.61	1.04	1.20	1.30
Neutral	R150D	341	7230.41	6033.28	1.20	1.26	1.19
Down	R150I	343	3120.05	4082.34	0.76	0.39	0.55
Neutral	R150H	342	8281.04	8056.17	1.03	1.05	1.08
Up	D151G	346	1073.32	733.89	1.46	0.20	0.11
Neutral	N152A	497	6669.94	5660.16	1.18	1.17	1.12
Down	N152S	496	4607.85	8096.31	0.57	0.58	1.08
Neutral	S153T	459	10530.07	8798.72	1.20	1.44	1.24
Up	F155L	347	1322.13	864.19	1.53	0.25	0.13
Up	F155A	348	1250.93	760.12	1.65	0.23	0.11
Up	D156H	349	2722.09	2081.55	1.31	0.51	0.31
Up	D156L	356	2548.30	1597.53	1.60	0.48	0.24
Up	D156A	357	2679.29	1734.45	1.54	0.50	0.26
Up	D156W	354	1575.39	1268.36	1.24	0.30	0.19
Up	D156V	355	1400.88	766.80	1.83	0.26	0.11
Up	D156K	350	1292.89	966.62	1.34	0.24	0.14
Up	D156T	352	2871.09	1843.03	1.56	0.54	0.27
Up	D156R	351	2431.23	1545.89	1.57	0.46	0.23
Up	D156M	353	817.96	502.82	1.63	0.12	0.07
Neutral	P158T	500	4204.23	3507.76	1.20	0.53	0.47
Neutral	P158G	501	6277.86	5496.27	1.14	0.79	0.73
Neutral	P158K	498	6860.82	6680.30	1.03	0.87	0.89
Neutral	P158N	499	3656.04	3874.48	0.94	0.46	0.52
Up	G159V	363	2453.98	732.46	3.35	0.34	0.10
Up	G159T	359	5059.91	1734.12	2.92	0.69	0.24
Up	G159M	360	5905.06	4874.00	1.21	0.75	0.65
Neutral	G159I	362	5725.99	5357.20	1.07	0.72	0.72
Neutral	G159W	361	6787.40	6287.71	1.08	0.86	0.84
Neutral	G159L	364	8231.62	7638.64	1.08	1.04	1.02
Neutral	G159C	358	2897.77	3053.86	0.95	0.37	0.41
Neutral	P170D	502	1434.38	1462.91	0.98	0.25	0.29
Neutral	P170A	503	2733.72	2793.24	0.98	0.48	0.55
Up	G171P	462	1570.74	1204.39	1.30	0.27	0.17
Neutral	G171E	461	1154.96	1199.65	0.96	0.20	0.24
Neutral	G171D	460	791.81	690.33	1.15	0.14	0.14
Up	A176F	365	10486.82	6516.31	1.61	1.31	0.78
Neutral	A176W	366	482.38	414.85	1.16	0.06	0.06

[0922]

Neutral	F178T	504	560.54	487.01	1.15	0.10	0.10
Up	F178L	505	1788.95	1314.38	1.36	0.31	0.26
Up	D179N	368	2433.73	812.01	3.00	0.26	0.10
Up	D179V	369	604.63	490.35	1.23	0.11	0.10
Up	D179C	367	613.81	503.76	1.22	0.11	0.10
Up	E180Y	374	6655.19	5379.42	1.24	0.72	0.63
Neutral	E180R	371	6932.51	6309.81	1.10	0.75	0.74
Up	E180T	373	3718.16	2425.13	1.53	0.40	0.29
Up	E180F	377	7014.78	5382.78	1.30	0.76	0.63
Up	E180G	376	5952.65	4547.28	1.31	1.04	0.90
Up	E180S	375	5217.80	3977.60	1.31	0.91	0.78
Up	E180N	372	6534.65	4843.84	1.35	1.14	0.96
Up	E180D	370	7738.70	6277.22	1.23	1.35	1.24
Neutral	D181T	380	6867.00	6057.09	1.13	0.74	0.71
Up	D181L	382	1727.20	1274.09	1.36	0.19	0.15
Up	D181K	378	1087.36	696.83	1.56	0.12	0.08
Up	D181C	379	549.29	447.40	1.23	0.10	0.09
Up	D181G	381	2764.20	2056.56	1.34	0.48	0.41
Up	E182T	384	2995.97	1779.42	1.68	0.32	0.21
Up	E182Q	383	1393.28	804.84	1.73	0.15	0.09
Up	E182M	386	649.73	524.43	1.24	0.11	0.10
Neutral	E182G	385	604.92	543.78	1.11	0.11	0.11
Up	R183G	507	7326.36	6021.39	1.22	1.28	1.19
Up	R183S	506	7896.17	6240.74	1.27	1.38	1.23
Up	T185R	390	1728.04	851.07	2.03	0.20	0.10
Up	T185Y	392	937.75	540.66	1.73	0.11	0.07
Up	T185H	389	1448.04	783.89	1.85	0.17	0.10
Up	T185G	393	3922.30	1990.15	1.97	0.46	0.24
Up	T185V	394	1648.14	897.66	1.84	0.19	0.11
Up	T185Q	391	1594.81	583.93	2.73	0.19	0.07
Up	T185A	395	1599.64	711.08	2.25	0.19	0.09
Up	T185E	388	1324.02	703.76	1.88	0.16	0.09
Neutral	T185D	387	485.86	418.67	1.16	0.06	0.06
Up	N187R	398	1042.36	709.74	1.47	0.12	0.09
Up	N187M	402	1731.67	995.07	1.74	0.20	0.12
Neutral	N187W	403	1694.86	1425.68	1.19	0.20	0.17
Up	N187F	401	1240.41	731.98	1.69	0.15	0.09
Up	N187K	397	2331.93	1140.19	2.05	0.27	0.14
Up	N187I	404	1444.98	683.03	2.12	0.17	0.08
Up	N187A	405	4379.80	2616.49	1.67	0.52	0.32
Neutral	N187G	400	535.06	514.10	1.04	0.07	0.07
Neutral	N187C	399	1804.28	1860.67	0.97	0.23	0.25
Neutral	N187H	396	1143.07	1071.67	1.07	0.14	0.14
Up	F188V	508	7116.29	5860.00	1.21	1.24	1.16
Neutral	R189N	509	7842.39	6675.36	1.17	1.37	1.32
Neutral	R189T	511	7610.10	6459.94	1.18	1.33	1.27
Neutral	R189Q	510	7465.37	6396.79	1.17	1.30	1.26

[0923]

Up	E190G	465	5313.99	4365.93	1.22	0.75	0.48
Up	E190Y	464	7243.54	5742.33	1.26	1.27	1.13
Up	E190D	463	7910.21	6468.78	1.22	1.38	1.28
Up	Y191V	466	1553.58	1254.11	1.24	0.19	0.14
Up	N192H	468	2274.24	1058.80	2.15	0.32	0.12
Up	N192S	470	2043.65	1630.74	1.25	0.29	0.18
Up	N192D	467	4213.33	2216.40	1.90	0.59	0.24
Up	N192C	469	1310.46	987.31	1.33	0.18	0.11
Neutral	H194P	471	5264.79	5058.19	1.04	0.74	0.56
Up	R195C	407	4231.32	1853.20	2.28	0.60	0.20
Neutral	R195W	410	5099.23	4524.84	1.13	0.72	0.50
Neutral	R195L	412	5073.57	4520.73	1.12	0.72	0.50
Up	R195G	409	5269.21	3025.93	1.74	0.74	0.33
Up	R195Q	408	1958.69	1361.83	1.44	0.28	0.15
Up	R195A	413	5605.90	3852.81	1.46	0.79	0.42
Up	R195D	406	2724.53	1907.81	1.43	0.38	0.21
Up	R195V	411	1711.48	1037.62	1.65	0.24	0.11
Up	A197C	512	4012.80	3140.52	1.28	0.70	0.62
Neutral	A198G	414	2610.82	2368.26	1.10	0.37	0.26
Up	A198L	416	1339.94	726.74	1.84	0.19	0.08
Up	A198M	415	1384.46	999.55	1.39	0.20	0.11
Up	G206A	418	4554.61	2702.11	1.69	0.47	0.30
Up	G206S	417	1226.37	919.66	1.33	0.13	0.10
Up	L207R	472	3476.88	1332.44	2.61	0.36	0.15
Neutral	L207V	475	656.95	550.54	1.19	0.08	0.07
Neutral	L207I	474	645.37	550.32	1.17	0.08	0.07
Up	L207G	473	610.01	484.35	1.26	0.08	0.06
Neutral	S208R	513	7639.06	6465.10	1.18	1.34	1.28
Up	S208L	514	7811.78	6354.14	1.23	1.37	1.25
Up	S210V	419	1190.35	856.63	1.39	0.29	0.17
Neutral	S210A	420	1682.05	1546.97	1.09	0.25	0.21
Neutral	T211L	515	2376.23	2102.07	1.13	0.35	0.28
Up	D212G	477	1011.62	657.28	1.54	0.24	0.13
Neutral	D212H	476	4696.49	4001.41	1.17	0.70	0.53
Up	Y218S	421	3702.49	3099.73	1.19	0.58	0.43
Up	F223C	424	3115.11	2488.91	1.25	0.53	0.35
Up	F223E	422	7194.34	5884.03	1.22	1.22	0.83
Up	F223G	426	3236.56	2599.04	1.25	0.55	0.36
Up	F223A	428	5226.86	3982.92	1.31	0.89	0.56
Up	F223S	425	6006.80	4916.07	1.22	1.02	0.69
Neutral	F223K	423	4021.97	3712.91	1.08	0.60	0.49
Neutral	F223M	427	525.66	441.29	1.19	0.08	0.06
Up	V227C	433	4040.96	3278.65	1.23	0.68	0.46
Up	V227D	429	1190.09	731.34	1.63	0.20	0.10
Up	V227E	430	5381.63	2605.20	2.07	0.91	0.37
Up	V227L	438	4883.98	4000.68	1.22	0.83	0.56
Up	V227S	435	3863.33	3131.47	1.23	0.65	0.44

Up	V227W	437	1845.46	1374.06	1.34	0.31	0.19
Neutral	V227G	436	1040.74	883.01	1.18	0.15	0.12
Up	V227H	431	689.20	504.65	1.37	0.10	0.07
Up	V227Q	434	696.97	506.11	1.38	0.10	0.07
Neutral	V227R	432	664.31	561.06	1.18	0.10	0.07
Up	Q228P	439	2862.74	1291.55	2.22	1.33	0.44
Up	L229A	442	2627.78	2118.07	1.24	1.22	0.72
Up	L229T	440	3780.54	1464.25	2.58	1.75	0.50
Up	L229I	441	1158.56	828.94	1.40	0.54	0.28
Up	A230V	478	5030.94	3433.18	1.47	2.33	1.17
Up	D233E	443	2881.17	1918.57	1.50	1.33	0.65
Up	I234A	447	1458.10	1018.50	1.43	0.31	0.18
Up	I234T	446	1451.51	1188.67	1.22	0.31	0.21
Up	I234E	444	1301.06	840.09	1.55	0.27	0.15
Up	I234Q	445	1095.18	837.53	1.31	0.23	0.15
Up	I237L	518	2880.14	2240.61	1.29	0.61	0.39
Down	I237W	517	4188.38	5663.94	0.74	0.62	0.75
Neutral	I237N	516	5368.49	6271.59	0.86	0.80	0.83
Up	I240S	449	2033.91	1204.66	1.69	0.32	0.15
Neutral	I240A	450	2099.13	1776.41	1.18	0.33	0.23
Up	I240C	448	970.78	650.04	1.49	0.15	0.08
Neutral	I251S	519	8445.88	7160.96	1.18	1.07	0.96
Neutral	I251W	520	7305.95	6974.26	1.05	0.92	0.93
Neutral	Q254S	521	7768.13	8801.19	0.88	1.15	1.17
Neutral	T255H	522	8243.01	7352.60	1.12	1.22	0.98
Neutral	P256C	523	4674.45	4633.67	1.01	0.69	0.62
Neutral	K257P	525	8039.60	7464.88	1.08	1.19	0.99
Neutral	K257T	524	9346.88	8849.42	1.06	1.39	1.18
Neutral	A258P	526	10414.06	9178.82	1.13	1.55	1.22

[0924]

[0925] **[표 23] 재확인된 히트**

온도 표현형	hMMP-1 돌연변이	서열 번호
Up	L95K	328
Down	E100V	457
Neutral	T103Y	458
Up	D105A	340
Up	D105F	336
Up	D105G	335
Up	D105I	338
Up	D105L	339
Up	D105N	332
Up	D105R	331
Up	D105S	334
Up	D105T	333

[0926]

Up	D105W	337
Up	R150P	345
Up	D151G	346
Neutral	S153T	459
Up	F155L	347
Up	F155A	348
Up	D156H	349
Up	D156L	356
Up	D156A	357
Up	D156W	354
Up	D156V	355
Up	D156K	350
Up	D156T	352
Up	D156R	351
Up	G159V	363
Up	G159T	359
Up	G171P	462
Up	A176F	365
Up	D179N	368
Up	E180Y	374
Neutral	E180R	371
Up	E180T	373
Up	E180F	377
Neutral	D181T	380
Up	D181L	382
Up	D181K	378
Up	E182T	384
Up	E182Q	383
Up	T185R	390
Up	T185Y	392
Up	T185H	389
Up	T185G	393
Up	T185V	394
Up	T185Q	391
Up	T185A	395
Up	T185E	388
Up	N187R	398
Up	N187M	402
Neutral	N187W	403
Up	N187F	401
Up	N187K	397
Up	N187I	404
Up	N187A	405
Up	E190G	465
Up	Y191V	466
Up	N192H	468
Up	N192S	470

[0927]

Up	N192D	467
Up	N192C	469
Neutral	H194P	471
Up	R195C	407
Neutral	R195W	410
Neutral	R195L	412
Up	R195G	409
Up	R195Q	408
Up	R195A	413
Up	R195D	406
Up	R195V	411
Neutral	A198G	414
Up	A198L	416
Up	A198M	415
Up	G206A	418
Up	G206S	417
Up	L207R	472
Up	S210V	419
Up	D212G	477
Up	Y218S	421
Up	F223C	424
Up	F223E	422
Up	F223G	426
Up	F223A	428
Up	F223S	425
Up	V227C	433
Up	V227D	429
Up	V227E	430
Up	V227L	438
Up	V227S	435
Up	V227W	437
Up	Q228P	439
Up	L229A	442
Up	L229T	440
Up	L229I	441
Up	A230V	478
Up	D233E	443
Up	I234A	447
Up	I234T	446
Up	I234E	444
Up	I234Q	445
Up	I237L	518
Up	I240S	449
Neutral	I240A	450
Up	I240C	448

[0928]

[0929] **B. 14-mL 단백질 발현**

[0930] 본 실시예에서, 실시예 28A에서 온도 민감성 일차 히트로써 확인된 hMMP-1 돌연변이체를 14ml 배양튜브에서 발현시키고, 이들의 효소활성을 25℃, 34℃ 및 37℃에서 1시간, 2시간 또는 하룻밤 동안 측정하여, 상승된 온도에서 활성이 감소되는 원하는 표현형을 확인하였다. 96-웰 플레이트보다는 14ml 튜브에서 발현을 수행한 점을 제외하고, 실시예 27에서와 같이 단백질을 발현시키고 정제하였다.

[0931] 각 hMMP-1 돌연변이체 상청액 4㎕을 96-웰 마이크로플레이트로 옮겼다. 반응온도 25℃, 34℃ 또는 37℃에서 2시간 동안 용액을 배양한 점을 제외하고, 실시예 28A 이상에서 기술된 바와 같이 상청액을 APMA로 활성화시켰다. 상기와 같이, 활성화 이후, 10㎛M Mca-K-P-L-G-L-Dpa-A-R-NH_2 형광기질을 함유한 TCNB 100㎕를 지시된 반응온도(25℃, 34℃ 또는 37℃)에서 1시간 동안 각 튜브에 첨가하였다. 야생형 hMMP-1를 양성대조군으로서 사용하고, 상기 벡터로 형질전환된 세포의 상청액을 음성대조군으로서 사용하였다. 320nm 여기/405nm 발광에서 형광 플레이트 리더기로 형광을 측정함으로써 형광을 검출하였다. 상대적인 형광 유닛(RFU)을 측정하였다. 각각의 시료, 반응온도, 그리고 양성 및 음성 대조군에 대하여 듀플리케이트 반응을 수행하였다.

[0932] 하기 표 24A(1시간 배양); 표 24B(2시간 배양); 및 표 24C(하룻밤 동안 배양)에 데이터를 나타내었다. 25℃에서는 활성이나, 34℃ 또는 37℃에서는 적어도 33% 감소된 활성을 나타내는 (즉, 임의의 측정된 시점 조건 하에서 1.5와 동등하거나 이보다 큰 25℃ 및 34℃의 활성 비율, 또는 25℃ 및 37℃의 활성 비율을 가지는) 돌연변이체를 온도 민감성 히트(Hits)로서 확인하였다. 하기 표 24A-24C는 상승된 온도에서 효소활성이 감소된 것으로 확인된 64개의 hMMP-1 돌연변이체들의 hMMP-1 돌연변이, 25℃, 34℃ 및 37℃에서 RFU, 그리고 활성 비율(25℃/34℃ 및 25℃/37℃ 모두에서)을 목록화하고 있다. hMMP-1 돌연변이체 중 일부는 상승된 온도에서보다도 25℃에서 더 현저히 활성이었다. 예를 들어, hMMP-1 돌연변이체 D179N(서열번호:368)는 하룻밤 배양 후 37℃보다도 25℃에서 87.5% 더 활성이었다(예를 들어, 표 24C 참조). 추가로, 발현수준, 따라서 전체 RFU값이 다른 실험에서 서로 다를지라도 활성 비율은 동일하게 유지된다. 예를 들어, 돌연변이체 D156T를 2번 측정하였고(하기 표 24C), 비록 각 시험에서 다른 데이타 RFU값이 나왔지만, 값의 비율은 유사하였고, 일관되게 1.5 비율 파라미터 내이었다.

[0933] **[표 24A] 온도 민감성 hMMP-1 돌연변이체, 1시간 배양**

hMMP-1 돌연변이	서열 번호	RFU 25℃	RFU 34℃	RFU 37℃	비율 25℃/ 34℃	비율 25℃/ 37℃
L95K	328	2677.64	553.00	572.70	4.84	4.68
D105A	340	3496.48	697.79	1119.92	5.01	3.12
D105F	336	1749.85	554.69	685.49	3.15	2.55
D105G	335	7450.35	2196.32	3514.50	3.39	2.12
D105I	338	4720.96	638.42	943.44	7.39	5.00
D105L	339	2636.80	490.04	552.90	5.38	4.77
D105N	332	7487.95	776.33	1513.73	9.65	4.95
D105R	331	1732.70	641.23	736.92	2.70	2.35
D105S	334	8637.40	3782.36	6510.05	2.28	1.33
D105W	337	4263.51	1321.69	2422.77	3.23	1.76
D105T	333	2666.45	770.72	1685.33	3.46	1.58
R150P	345	7568.19	1678.59	2010.33	4.51	3.76
D151G	346	973.47	517.98	595.63	1.88	1.63
F155A	348	1800.92	592.07	596.31	3.04	3.02
D156K	350	8718.91	1733.90	1839.60	5.03	4.74
D156T	352	8034.06	2216.02	2255.25	3.63	3.56
D156L	356	1825.01	528.43	619.10	3.45	2.95
D156A	357	1495.21	450.17	496.04	3.32	3.01
D156W	354	1006.97	463.48	493.84	2.17	2.04
D156V	355	1140.60	484.30	504.38	2.36	2.26
D156T	352	2796.00	581.90	743.53	4.80	3.76
D156H	349	3489.60	578.59	711.59	6.03	4.90

[0934]

D156R	351	4983.67	678.23	734.95	7.35	6.78
G159V	363	3416.77	705.80	739.87	4.84	4.62
G159T	359	4081.99	1732.63	1865.15	2.36	2.19
A176F	365	967.31	539.31	517.16	1.79	1.87
D179N	368	4105.85	492.00	513.37	8.35	8.00
E180Y	374	8803.90	3904.31	5268.18	2.25	1.67
E180T	373	5957.38	1155.89	1430.72	5.15	4.16
E180F	377	7484.41	2677.89	3141.69	2.79	2.38
D181L	382	1629.22	559.04	549.09	2.91	2.97
D181K	378	844.40	570.98	569.44	1.48	1.48
E182T	384	2244.96	653.93	668.01	3.43	3.36
E182Q	383	1066.68	583.87	582.84	1.83	1.83
T185R	390	1599.19	867.00	872.66	1.84	1.83
T185H	389	3616.30	1601.20	1842.01	2.26	1.96
T185Q	391	4365.21	1512.02	1899.46	2.89	2.30
T185A	395	1374.00	567.04	608.05	2.42	2.26
T185E	388	2145.28	1263.20	1399.76	1.70	1.53
N187R	398	1659.90	955.75	1054.91	1.74	1.57

[0935]

N187M	402	2842.50	1343.95	1464.36	2.12	1.94
N187F	401	1846.10	716.62	786.07	2.58	2.35
N187K	397	2428.31	1703.73	1914.84	1.43	1.27
N187I	404	2455.44	717.51	773.59	3.42	3.17
R195V	411	3121.02	1947.80	2132.94	1.60	1.46
A198L	416	4547.61	1570.19	2061.87	2.90	2.21
A198M	415	1948.92	1101.86	1535.22	1.77	1.27
G206A	418	667.50	543.90	540.79	1.23	1.23
G206S	417	608.46	427.44	412.07	1.42	1.48
S210V	419	1952.12	961.54	1791.55	2.03	1.09
Y218S	421	1674.47	1531.03	1573.00	1.09	1.06
F223E	422	5837.16	2747.99	4955.08	2.12	1.18
V227C	433	1138.96	684.05	722.68	1.67	1.58
V227E	430	5892.76	653.81	803.12	9.01	7.34
V227W	437	716.50	607.92	646.75	1.18	1.11
Q228P	439	676.11	488.99	495.88	1.38	1.36
L229T	440	768.59	492.66	491.49	1.56	1.56
L229I	441	1470.04	753.87	1231.17	1.95	1.19
D233E	443	1195.07	959.25	1056.45	1.25	1.13
I234A	447	1402.15	1014.61	1127.63	1.38	1.24
I234T	446	857.79	644.52	712.49	1.33	1.20
I234E	444	2281.82	591.10	762.52	3.86	2.99
I240S	449	2678.36	776.88	1314.40	3.45	2.04
I240C	448	1540.91	474.82	666.63	3.25	2.31

[0936] [표 24B] 온도 민감성 hMMP-1 돌연변이체, 2시간 배양

hMMP-1 돌연변이	서열 번호	RFU 25℃	RFU 34℃	RFU 37℃	비율 25℃/ 34℃	비율 25℃/ 37℃
L95K	328	4650.42	748.29	746.89	6.21	6.23
D105A	340	5669.31	824.07	1336.14	6.88	4.24
D105F	336	2980.00	623.89	818.63	4.78	3.64
D105G	335	8821.81	2759.24	4313.40	3.20	2.05
D105I	338	6832.34	780.32	1110.07	8.76	6.15
D105L	339	4206.38	534.24	607.46	7.87	6.92
D105N	332	8920.05	918.13	1727.44	9.72	5.16
D105R	331	2821.20	722.46	813.68	3.90	3.47
D105S	334	9355.63	4607.18	7274.97	2.03	1.29
D105W	337	6663.80	1690.93	3081.59	3.94	2.16
D105T	333	4457.16	974.63	2220.03	4.57	2.01
R150P	345	8750.30	2315.11	2497.86	3.78	3.50
D151G	346	1264.62	589.27	616.51	2.15	2.05
F155A	348	2824.01	779.72	746.59	3.62	3.78
D156K	350	8576.47	2210.63	2310.30	3.88	3.71
D156T	352	8727.27	2679.17	2752.35	3.26	3.17
D156L	356	2916.24	576.84	688.08	5.06	4.24

[0937]

[0938]

D156A	357	2299.63	533.68	554.21	4.31	4.15
D156W	354	1502.86	539.74	575.12	2.78	2.61
D156V	355	1593.06	534.71	542.36	2.98	2.94
D156T	352	4469.68	690.87	848.14	6.47	5.27
D156H	349	5387.79	698.77	819.82	7.71	6.57
D156R	351	7020.81	793.83	872.40	8.84	8.05
G159V	363	4673.44	856.78	838.46	5.45	5.57
G159T	359	6704.95	2294.40	2347.74	2.92	2.86
A176F	365	1609.85	654.43	618.72	2.46	2.60
D179N	368	5660.69	644.51	656.31	8.78	8.63
E180Y	374	8557.09	4979.24	6079.36	1.72	1.41
E180T	373	7870.99	1532.35	1794.15	5.14	4.39
E180F	377	8508.13	3597.75	3975.22	2.36	2.14
D181L	382	2710.97	619.39	611.92	4.38	4.43
D181K	378	1130.63	625.01	608.68	1.81	1.86
E182T	384	3702.08	791.23	826.28	4.68	4.48
E182Q	383	1331.50	639.84	623.11	2.08	2.14
T185R	390	2637.31	1187.63	1183.37	2.22	2.23
T185H	389	5593.77	2278.26	2534.15	2.46	2.21
T185Q	391	7006.87	2250.58	2642.74	3.11	2.65
T185A	395	2474.96	663.82	707.09	3.73	3.50
T185E	388	3948.43	2088.15	2091.32	1.89	1.89
N187R	398	3006.08	1352.97	1421.87	2.22	2.11
N187M	402	4934.44	1811.35	1893.07	2.72	2.61
N187F	401	3227.96	877.21	931.04	3.68	3.47
N187K	397	4182.49	2425.34	2652.79	1.72	1.58
N187I	404	4218.55	849.11	887.80	4.97	4.75
R195V	411	4847.81	2724.92	2984.10	1.78	1.62
A198L	416	6756.76	2056.50	2642.76	3.29	2.56
A198M	415	3777.50	1708.61	2155.58	2.21	1.75
G206A	418	872.27	603.01	586.57	1.45	1.49
G206S	417	932.69	492.65	463.60	1.89	2.01
S210V	419	3349.95	1249.47	2314.86	2.68	1.45
Y218S	421	2878.50	2373.98	2350.27	1.21	1.22
F223E	422	8318.70	3685.68	6209.93	2.26	1.34
V227C	433	1998.67	950.01	992.19	2.10	2.01
V227E	430	7904.54	839.00	1015.12	9.42	7.79
V227W	437	996.55	729.20	787.87	1.37	1.26
Q228P	439	1082.56	607.78	586.63	1.78	1.85
L229T	440	1221.05	580.15	564.49	2.10	2.16
L229I	441	2790.27	1050.86	1803.44	2.66	1.55
D233E	443	2195.02	1393.95	1454.71	1.57	1.51
I234A	447	2375.42	1473.70	1594.08	1.61	1.49
I234T	446	1199.18	713.83	796.81	1.68	1.50
I234E	444	3920.02	705.86	923.57	5.55	4.24
I240S	449	3867.71	973.97	1575.05	3.97	2.46
I240C	448	2688.75	561.91	853.66	4.78	3.15

[0939] [표 24C] 온도 민감성 hMMP-1 돌연변이체, 하룻밤 동안 배양

hMMP-1 돌연변이	서열 번호	RFU 25℃	RFU 34℃	RFU 37℃	비율 25℃/ 34℃	비율 25℃/ 37℃
L95K	328	7744.34	1803.12	1677.96	4.29	4.62
D105A	340	8466.62	1302.84	1931.17	6.50	4.38
D105F	336	6725.59	938.60	1173.23	7.17	5.73
D105G	335	8940.06	3560.75	5390.32	2.51	1.66
D105I	338	8394.32	1614.57	1958.96	5.20	4.29
D105L	339	6546.78	957.95	1070.51	6.83	6.12
D105N	332	9119.04	1459.16	2347.74	6.25	3.88
D105R	331	5775.25	1407.06	1499.57	4.10	3.85
D105S	334	9300.85	5584.70	8234.95	1.67	1.13
D105W	337	8617.36	2851.22	4593.06	3.02	1.88
D105T	333	7910.47	1899.25	3292.01	4.17	2.40
R150P	345	9011.11	3533.16	3559.66	2.55	2.53
D151G	346	1956.65	959.80	1097.68	2.04	1.78
F155A	348	4891.89	2016.76	1843.31	2.43	2.65
D156K	350	8696.27	3968.92	3858.90	2.19	2.25
D156T	352	8972.20	3971.43	3854.84	2.26	2.33
D156L	356	5254.55	972.64	1232.94	5.40	4.26
D156A	357	3585.37	1098.25	1110.73	3.26	3.23
D156W	354	2570.24	1091.27	1206.22	2.36	2.13
D156V	355	2208.99	954.21	997.64	2.31	2.21
D156T	352	7229.28	1256.02	1540.11	5.76	4.69
D156H	349	7587.19	1451.49	1763.27	5.23	4.30

[0940]

D156R	351	8622.23	1735.02	1846.71	4.97	4.67
G159V	363	6555.27	1821.53	1683.20	3.60	3.89
G159T	359	9105.95	3210.57	3160.07	2.84	2.88
A176F	365	4191.69	1414.21	1336.32	2.96	3.14
D179N	368	7317.57	1504.84	1485.28	4.86	4.93
E180Y	374	9281.77	6080.89	6894.61	1.53	1.35
E180T	373	8475.04	2585.89	2809.15	3.28	3.02
E180F	377	9360.74	5183.25	5335.15	1.81	1.75
D181L	382	4534.34	1078.98	1000.80	4.20	4.53
D181K	378	1869.47	946.27	928.55	1.98	2.01
E182T	384	6752.25	1483.52	1496.55	4.55	4.51
E182Q	383	2212.75	1065.07	1035.24	2.08	2.14
T185R	390	6281.97	2425.71	2300.61	2.59	2.73
T185H	389	8531.85	3164.69	3515.59	2.70	2.43
T185Q	391	9044.23	3639.00	4012.93	2.49	2.25
T185A	395	6156.97	1110.68	1059.61	5.54	5.81
T185E	388	8479.18	3868.06	3892.33	2.19	2.18
N187R	398	7593.11	2415.63	2370.01	3.14	3.20

[0941]

N187M	402	8605.76	2769.52	2720.28	3.11	3.16
N187F	401	7352.85	1612.23	1704.23	4.56	4.31
N187K	397	8667.36	3458.94	3709.62	2.51	2.34
N187I	404	8306.40	1459.25	1465.77	5.69	5.67
R195V	411	8634.05	4648.03	4960.91	1.86	1.74
A198L	416	8795.36	3469.36	4181.78	2.54	2.10
A198M	415	8352.73	3215.69	3637.79	2.60	2.30
G206A	418	2492.53	1038.14	974.96	2.40	2.56
G206S	417	2845.84	908.82	808.42	3.13	3.52
S210V	419	7104.17	2441.96	3939.90	2.91	1.80
Y218S	421	7740.61	4057.37	4093.29	1.91	1.89
F223E	422	9650.44	4849.58	7645.34	1.99	1.26
V227C	433	5833.84	2207.20	2432.82	2.64	2.40
V227E	430	8630.90	2283.07	2152.81	3.78	4.01
V227W	437	3070.92	1370.13	1456.45	2.24	2.11
Q228P	439	3673.33	1162.95	1081.32	3.16	3.40
L229T	440	3543.75	1103.34	1030.05	3.21	3.44
L229I	441	7333.92	1832.18	3268.93	4.00	2.24
D233E	443	6694.93	2570.71	2661.43	2.60	2.52
I234A	447	6250.56	3890.90	4043.80	1.61	1.55
I234T	446	3507.08	1099.58	1228.23	3.19	2.86
I234E	444	7541.73	1365.08	1901.96	5.52	3.97
I240S	449	4376.99	2108.15	2592.19	2.08	1.69
I240C	448	6170.51	1174.96	2223.23	5.25	2.78

[0942]

[0943] 하기 표 25는 형광기질과 하룻밤 동안 배양 후, hMMP-1 돌연변이체의 잔류활성(hMMP-1 돌연변이체 RFU/wt hMMP-1 RFU의 비율)을 도시하고 있다. 25℃, 34℃ 또는 37℃에서 돌연변이체의 활성을 각각의 온도에서 야생형 hMMP-1의 활성과 비교하였다. 25℃에서, 5개의 hMMP-1 돌연변이체(E180F, E180Y, D156T, D156K, R150P)는 1초과의 잔류활성으로 지시된 바와 같이 야생형 hMMP-1보다 더욱 활성이었다. 상승된 온도에서, 모든 hMMP-1 돌연변이체는 야생형 hMMP-1과 동일온도에서 비교했을때 전체적인 활성감소를 보였고, 따라서 온도 민감성 돌연변이체로서 hMMP-1 돌연변이체의 표현형을 확인할 수 있었다.

[0944] **[표 25] hMMP-1 온도 민감성 돌연변이체의 잔류활성, 하룻밤 동안 배양**

hMMP-1 돌연변이	서열 번호	잔류 활성 25℃	잔류 활성 34℃	잔류 활성 37℃
L95K	328	0.80	0.20	0.20
D105A	340	0.93	0.15	0.22
D105F	336	0.74	0.11	0.13

[0945]

D105G	335	0.99	0.42	0.60
D105I	338	0.93	0.19	0.22
D105L	339	0.72	0.11	0.12
D105N	332	1.01	0.17	0.26
D105R	331	0.64	0.16	0.17
D105S	334	1.03	0.65	0.92
D105W	337	0.95	0.33	0.51
D105T	333	0.87	0.22	0.37
R150P	345	0.99	0.41	0.44
D151G	346	0.22	0.11	0.12
F155A	348	0.51	0.22	0.22
D156K	350	0.97	0.46	0.46
D156T	352	1.00	0.46	0.46
D156L	356	0.58	0.11	0.14
D156A	357	0.40	0.13	0.12
D156W	354	0.28	0.13	0.14
D156V	355	0.24	0.11	0.11
D156T	352	0.80	0.15	0.17
D156H	349	0.84	0.17	0.20
D156R	351	0.95	0.20	0.21
G159V	363	0.73	0.21	0.20
G159T	359	1.00	0.37	0.39
A176F	365	0.43	0.16	0.16
D179N	368	0.81	0.17	0.18
E180Y	374	1.02	0.70	0.85
E180T	373	0.93	0.30	0.35
E180F	377	1.03	0.60	0.66
D181L	382	0.50	0.12	0.12
D181K	378	0.21	0.11	0.11
E182T	384	0.74	0.17	0.18
E182Q	383	0.24	0.12	0.13
T185R	390	0.69	0.28	0.28
T185H	389	0.94	0.37	0.43
T185Q	391	1.00	0.42	0.49
T185A	395	0.68	0.13	0.13
T185E	388	0.93	0.45	0.48
N187R	398	0.84	0.28	0.29
N187M	402	0.95	0.32	0.33
N187F	401	0.81	0.19	0.21
N187K	397	0.95	0.40	0.46
N187I	404	0.92	0.17	0.18
R195V	411	0.96	0.54	0.59
A198L	416	0.98	0.40	0.49
A198M	415	0.87	0.36	0.42
G206A	418	0.27	0.12	0.12
G206S	417	0.31	0.10	0.10
S210V	419	0.78	0.29	0.44

[0946]

Y218S	421	0.85	0.47	0.50
F223E	422	1.07	0.57	0.86
V227C	433	0.64	0.26	0.27
V227E	430	0.95	0.27	0.24
V227W	437	0.34	0.16	0.16
Q228P	439	0.38	0.13	0.13
L229T	440	0.37	0.12	0.12
L229I	441	0.76	0.20	0.38
D233E	443	0.69	0.28	0.31
I234A	447	0.69	0.45	0.45
I234T	446	0.39	0.13	0.14
I234E	444	0.83	0.16	0.21
I240S	449	0.48	0.25	0.29
I240C	448	0.68	0.14	0.25

[0947]

[0948] C. hMMP-1 탑 돌연변이체 히트

[0949] 탑(top) 히트 위치에서 열네개(14)의 위치를 확인하였다: 95, 105, 150, 156, 159, 179, 180, 182, 185, 187, 198, 227, 234 및 240. 1) 활성 비율(25℃ 대 37℃, 및 25℃ 대 34℃); 및 2) 활성(RFUs)을 포함한 두가지 기준에 기초하여, 14개의 위치에서 스물세개(23)의 hMMP-1 돌연변이체를 탑 히트로써 선택하였다. 하기 표 26에 목록화된 모든 돌연변이체는 2000 초과의 활성 및 2 초과의 25℃ 대 37℃의 비율을 가졌다. **로 확인된 11개의 히트는 비율 또는 활성과 활성수준 둘다에서 상위를 차지하는 히트들이며, 실시예 29에서 기술된 바와 같은 조합 라이브러리를 만드는데 사용하였다.

[0950] [표 26] 탑 히트

L95K**	D105I	D105N**	D105L
D105A	D105G	R150P**	D156R
D156H	D156K**	D156T**	G159V**
G159T	D179N**	E180T**	E180F
E182T	T185Q	N187I	A198L**
V227E**	I234E	I240S**	

[0951]

[0952] 실시예 29

[0953] 조합 hMMP-1 변이체 라이브러리

[0954] 본 실시예에서, 실시예 28C에서 선택되고 표 26에 이중별표(**)로 나타낸 돌연변이체로부터 조합 hMMP-1 변이체 라이브러리를 만들었다. 위치 182, 185 및 187의 돌연변이는 상기 위치들이 hMMP-1 촉매활성에 중요하기 때문에 조합 라이브러리 생산에서 제외하였다. 라이브러리는 선택된 돌연변이체 각각을 위한 아미노산 변이체의 모든 가능한 조합을 포함하였다. 표 27은 라이브러리에 포함된 모든 돌연변이체 조합을 도시하고 있다. 표시된 위치는 서열번호:327에 기재된 hMMP-1의 아미노산 잔기에 해당하는 위치에 관한 것이다. 각 열과 행은 언급된 돌연변이를 포함하는 하나의 폴리펩티드를 지시한다. 예를 들어, 156K 179N 227E는 서열번호:327에 기재된 위치에 해당하는 위치에서, 156 위치에서 D가 K로, 179 위치에서 D가 N으로, 및 227 위치에서 V가 E로의, 세개의 아미노산 치환을 포함하는 폴리펩티드를 나타낸다. 실시예 27에서 기술한 바와 같이 라이브러리를 만들고 발현시켰다.

[0955] [표 27] 조합 라이브러리 돌연변이체

95K	150P 156T	156K 179N 227E	150P 156T 240S
105N	105N 240S	156K 179N 198L	150P 156T 227E
150P	105N 227E	156K 179N 180T	150P 156T 198L
156K	105N 198L	156K 159V 240S	150P 156T 180T
156T	105N 180T	156K 159V 227E	150P 156T 179N
159V	105N 179N	156K 159V 198L	150P 156T 159V
179N	105N 159V	156K 159V 180T	105N 227E 240S
180T	105N 156K	156K 159V 179N	105N 198L 240S
198L	105N 156T	156T 227E 240S	105N 198L 227E
227E	105N 150P	156T 198L 240S	105N 180T 240S
240S	95K 240S	156T 198L 227E	105N 180T 227E
227E 240S	95K 227E	156T 180T 240S	105N 180T 198L
198L 240S	95K 198L	156T 180T 227E	105N 179N 240S
198L 227E	95K 180T	156T 180T 198L	105N 179N 227E
180T 240S	95K 179N	156T 179N 240S	105N 179N 198L
180T 227E	95K 159V	156T 179N 227E	105N 179N 180T
180T 198L	95K 156T	156T 179N 198L	105N 159V 240S
179N 240S	95K 150P	156T 179N 180T	105N 159V 227E
179N 227E	95K 105N	156T 159V 240S	105N 159V 198L
179N 198L	95K 156K	156T 159V 227E	105N 159V 180T
179N 180T	180T 227E 240S	156T 159V 198L	105N 159V 179N
159V 240S	180T 198L 240S	156T 159V 180T	105N 156K 240S
159V 227E	180T 198L 227E	156T 159V 179N	105N 156K 227E
159V 198L	179N 227E 240S	150P 227E 240S	105N 156K 198L
159V 180T	179N 198L 240S	198L 227E 240S	105N 156K 180T
159V 179N	179N 198L 227E	150P 198L 240S	105N 156K 179N
156K 240S	179N 180T 240S	150P 198L 227E	105N 156K 159V
156K 227E	179N 180T 227E	150P 180T 240S	105N 156T 240S
156K 198L	179N 180T 198L	150P 180T 227E	105N 156T 227E

[0956]

156K 180T	159V 227E 240S	150P 180T 198L	105N 156T 198L
156K 179N	159V 198L 240S	150P 179N 240S	105N 156T 180T
156K 159V	159V 198L 227E	150P 179N 227E	105N 156T 179N
156T 240S	159V 180T 240S	150P 179N 198L	105N 156T 159V
156T 227E	159V 180T 227E	150P 179N 180T	105N 150P 240S
156T 198L	159V 180T 198L	150P 159V 240S	105N 150P 227E
156T 180T	159V 179N 240S	150P 159V 227E	105N 150P 198L
156T 179N	159V 179N 227E	150P 159V 198L	105N 150P 180T
156T 159V	159V 179N 198L	150P 159V 180T	105N 150P 179N
150P 240S	159V 179N 180T	150P 159V 179N	105N 150P 159V
150P 227E	156K 227E 240S	150P 156K 240S	105N 150P 156K
150P 198L	156K 198L 240S	150P 156K 227E	105N 150P 156T
150P 180T	156K 198L 227E	150P 156K 198L	95K 227E 240S
150P 179N	156K 180T 240S	150P 156K 180T	95K 198L 240S
150P 156K	156K 180T 227E	156K 180T 198L	150P 156K 179N
150P 159V	156K 179N 240S	150P 156K 159V	95K 180T 240S

95K 180T 227E	179N 180T 198L 240S	156T 159V 180T 198L
95K 180T 198L	179N 180T 198L 227E	156T 159V 179N 240S
95K 179N 240S	159V 198L 227E 240S	156T 159V 179N 227E
95K 179N 227E	159V 180T 227E 240S	156T 159V 179N 198L
95K 179N 198L	159V 180T 198L 240S	156T 159V 179N 180T
95K 179N 180T	159V 180T 198L 227E	150P 198L 227E 240S
95K 159V 240S	159V 179N 227E 240S	150P 180T 227E 240S
95K 159V 227E	159V 179N 198L 240S	150P 180T 198L 240S
95K 159V 198L	159V 179N 198L 227E	150P 180T 198L 227E
95K 159V 180T	159V 179N 180T 240S	150P 179N 227E 240S
95K 159V 179N	159V 179N 180T 227E	150P 179N 198L 240S
95K 156K 240S	159V 179N 180T 198L	150P 179N 198L 227E
95K 156K 227E	156K 198L 227E 240S	150P 179N 180T 240S
95K 156K 198L	156K 180T 227E 240S	150P 179N 180T 227E
95K 156K 180T	156K 180T 198L 240S	150P 179N 180T 198L
95K 156K 179N	156K 180T 198L 227E	150P 159V 227E 240S
95K 156K 159V	156K 179N 227E 240S	150P 159V 198L 240S
95K 198L 227E	156K 179N 198L 240S	150P 159V 198L 227E
95K 156T 240S	156K 179N 198L 227E	150P 159V 180T 240S
95K 156T 227E	156K 179N 180T 240S	150P 159V 180T 227E
95K 156T 198L	156K 179N 180T 227E	150P 159V 180T 198L
95K 156T 180T	156K 179N 180T 198L	150P 159V 179N 240S
95K 156T 179N	156K 159V 227E 240S	150P 159V 179N 227E
95K 156T 159V	156K 159V 198L 240S	150P 159V 179N 198L
95K 150P 240S	156K 159V 198L 227E	150P 159V 179N 180T
95K 150P 227E	156K 159V 180T 240S	150P 156K 227E 240S
95K 150P 198L	156K 159V 180T 227E	150P 156K 198L 240S
95K 150P 180T	156K 159V 180T 198L	150P 156K 198L 227E
95K 150P 179N	156K 159V 179N 240S	150P 156K 180T 240S
95K 150P 159V	156K 159V 179N 227E	150P 156K 180T 227E
95K 150P 156K	156K 159V 179N 198L	150P 156K 180T 198L

[0957]

95K 150P 156T	156K 159V 179N 180T	150P 156K 179N 240S
95K 105N 240S	156T 198L 227E 240S	150P 156K 179N 227E
95K 105N 227E	156T 180T 227E 240S	150P 156K 179N 198L
95K 105N 198L	156T 180T 198L 240S	150P 156K 179N 180T
95K 105N 180T	156T 180T 198L 227E	150P 156K 159V 240S
95K 105N 179N	156T 179N 227E 240S	150P 156K 159V 227E
95K 105N 159V	156T 179N 198L 240S	156T 179N 180T 240S
95K 105N 156K	156T 179N 198L 227E	156T 179N 180T 227E
95K 105N 156T	156T 159V 227E 240S	156T 179N 180T 198L
95K 105N 150P	156T 159V 198L 240S	150P 156T 227E 240S
180T 198L 227E 240S	156T 159V 198L 227E	150P 156T 198L 240S
179N 198L 227E 240S	156T 159V 180T 240S	150P 156T 198L 227E
179N 180T 227E 240S	156T 159V 180T 227E	150P 156T 180T 240S
150P 156T 180T 227E	105N 156T 198L 240S	95K 180T 198L 227E
150P 156T 180T 198L	105N 156T 180T 227E	95K 179N 180T 227E
150P 156T 179N 240S	105N 156T 180T 198L	95K 179N 180T 198L
150P 156T 179N 227E	105N 156T 179N 240S	95K 159V 227E 240S
150P 156T 179N 198L	105N 156T 179N 227E	95K 159V 198L 240S
150P 156T 179N 180T	105N 156T 179N 198L	95K 159V 198L 227E
150P 156T 159V 240S	105N 156T 179N 180T	95K 159V 180T 240S
150P 156T 159V 227E	105N 156T 159V 240S	95K 159V 180T 227E
150P 156T 159V 198L	105N 156T 159V 227E	95K 159V 180T 198L
150P 156T 159V 180T	105N 156T 159V 198L	95K 159V 179N 240S
150P 156T 159V 179N	105N 156T 159V 180T	95K 159V 179N 227E
105N 198L 227E 240S	105N 156T 159V 179N	95K 159V 179N 198L
105N 180T 227E 240S	105N 150P 227E 240S	95K 159V 179N 180T
105N 180T 198L 240S	105N 150P 198L 240S	95K 156K 227E 240S
105N 180T 198L 227E	105N 150P 198L 227E	95K 156K 198L 240S
105N 179N 227E 240S	105N 150P 180T 240S	95K 156K 198L 227E
105N 179N 198L 240S	105N 150P 180T 227E	95K 156K 180T 240S
105N 179N 198L 227E	105N 150P 180T 198L	95K 156K 180T 227E
105N 179N 180T 240S	105N 150P 179N 240S	95K 156K 180T 198L
105N 179N 180T 227E	105N 150P 179N 227E	95K 156K 179N 240S
105N 179N 180T 198L	105N 150P 179N 198L	95K 156K 179N 227E
105N 159V 227E 240S	105N 150P 179N 180T	95K 156K 179N 198L
105N 159V 198L 240S	105N 150P 159V 240S	95K 156K 179N 180T
105N 159V 198L 227E	105N 150P 159V 227E	95K 156K 159V 240S
105N 159V 180T 240S	105N 150P 159V 198L	95K 156K 159V 227E
105N 159V 180T 227E	105N 150P 159V 180T	95K 156K 159V 198L
105N 159V 180T 198L	105N 150P 159V 179N	95K 156K 159V 180T
105N 159V 179N 240S	105N 150P 156K 240S	95K 156K 159V 179N
105N 159V 179N 227E	105N 150P 156K 227E	95K 156T 227E 240S
105N 159V 179N 198L	105N 150P 156K 198L	95K 156T 198L 240S
105N 159V 179N 180T	105N 150P 156K 180T	95K 156T 198L 227E
105N 156K 227E 240S	105N 156K 180T 227E	95K 156T 180T 240S
105N 156K 198L 240S	105N 156K 180T 198L	105N 150P 156K 179N
105N 156K 198L 227E	105N 156K 179N 240S	105N 150P 156K 159V

[0958]

105N 156K 180T 240S	105N 156K 179N 227E	105N 150P 156T 240S
150P 156K 159V 198L	105N 156K 179N 198L	105N 150P 156T 227E
150P 156K 159V 180T	105N 156K 179N 180T	105N 150P 156T 198L
150P 156K 159V 179N	105N 150P 156T 179N	105N 150P 156T 180T
105N 156K 159V 240S	105N 150P 156T 159V	95K 156T 179N 198L
105N 156K 159V 227E	95K 198L 227E 240S	95K 156T 179N 180T
105N 156K 159V 198L	95K 180T 227E 240S	95K 156T 159V 240S
105N 156K 159V 180T	95K 180T 198L 240S	95K 156T 159V 227E
105N 156K 159V 179N	95K 179N 227E 240S	95K 156T 159V 198L
105N 156T 227E 240S	95K 179N 198L 240S	95K 156T 159V 180T
105N 156T 198L 227E	95K 179N 198L 227E	95K 156T 159V 179N
105N 156T 180T 240S	95K 179N 180T 240S	95K 150P 227E 240S

95K 150P 198L 240S	95K 105N 156K 179N
95K 150P 198L 227E	95K 105N 156K 159V
95K 150P 180T 240S	95K 105N 156T 240S
95K 150P 180T 227E	95K 105N 156T 227E
95K 150P 180T 198L	95K 105N 156T 198L
95K 150P 179N 240S	95K 105N 156T 180T
95K 150P 179N 227E	95K 105N 156T 179N
95K 150P 179N 198L	95K 105N 156T 159V
95K 150P 179N 180T	95K 105N 150P 240S
95K 150P 159V 240S	95K 105N 150P 227E
95K 150P 159V 227E	95K 105N 150P 198L
95K 150P 159V 198L	95K 105N 150P 180T
95K 150P 159V 180T	95K 105N 150P 179N
95K 150P 159V 179N	95K 105N 150P 159V
95K 150P 156K 240S	95K 105N 150P 156K
95K 150P 156K 227E	95K 105N 150P 156T
95K 150P 156K 198L	95K 105N 179N 227E
95K 150P 156K 180T	95K 105N 179N 198L
95K 150P 156K 179N	95K 105N 179N 180T
95K 150P 156K 159V	95K 105N 159V 240S
95K 150P 156T 240S	156K 159V 179N 198L 227E
95K 150P 156T 227E	179N 180T 198L 227E 240S
95K 150P 156T 198L	159V 180T 198L 227E 240S
95K 150P 156T 180T	159V 179N 198L 227E 240S
95K 150P 156T 179N	159V 179N 180T 227E 240S
95K 150P 156T 159V	159V 179N 180T 198L 240S
95K 105N 227E 240S	159V 179N 180T 198L 227E
95K 105N 198L 240S	156K 180T 198L 227E 240S
95K 105N 198L 227E	156K 179N 198L 227E 240S
95K 105N 180T 240S	156K 179N 180T 227E 240S
95K 105N 180T 227E	156K 179N 180T 198L 240S
95K 105N 180T 198L	156K 179N 180T 198L 227E
95K 105N 179N 240S	156K 159V 198L 227E 240S
95K 156T 180T 227E	156K 159V 180T 227E 240S
95K 156T 180T 198L	156K 159V 180T 198L 240S

[0959]

95K 156T 179N 240S	156K 159V 180T 198L 227E
95K 156T 179N 227E	156K 159V 179N 227E 240S
95K 105N 159V 227E	156K 159V 179N 198L 240S
95K 105N 159V 198L	150P 156K 159V 198L 227E
95K 105N 159V 180T	156K 159V 179N 180T 240S
95K 105N 159V 179N	156K 159V 179N 180T 227E
95K 105N 156K 240S	156K 159V 179N 180T 198L
95K 105N 156K 227E	156T 180T 198L 227E 240S
95K 105N 156K 198L	156T 179N 198L 227E 240S
95K 105N 156K 180T	156T 179N 180T 227E 240S
156T 179N 180T 198L 240S	150P 156K 159V 179N 180T
156T 179N 180T 198L 227E	150P 156T 198L 227E 240S
156T 159V 198L 227E 240S	150P 156T 180T 227E 240S
156T 159V 180T 227E 240S	150P 156T 180T 198L 240S
156T 159V 180T 198L 240S	150P 156T 180T 198L 227E
156T 159V 180T 198L 227E	150P 156T 179N 227E 240S
156T 159V 179N 227E 240S	150P 156T 179N 198L 240S
156T 159V 179N 198L 240S	150P 156T 179N 198L 227E
156T 159V 179N 198L 227E	150P 156T 179N 180T 240S
156T 159V 179N 180T 240S	150P 156T 179N 180T 227E
156T 159V 179N 180T 227E	150P 156T 179N 180T 198L
156T 159V 179N 180T 198L	150P 156T 159V 227E 240S
150P 180T 198L 227E 240S	150P 156T 159V 198L 240S
150P 179N 198L 227E 240S	150P 156T 159V 198L 227E
150P 179N 180T 227E 240S	150P 156T 159V 180T 240S
150P 179N 180T 198L 240S	150P 156T 159V 180T 227E
150P 179N 180T 198L 227E	150P 156T 159V 180T 198L
150P 159V 198L 227E 240S	150P 156T 159V 179N 240S
150P 159V 180T 227E 240S	150P 156T 159V 179N 227E
150P 159V 180T 198L 240S	150P 159V 180T 198L 227E
150P 159V 179N 227E 240S	150P 156T 159V 179N 180T
150P 159V 179N 198L 240S	105N 180T 198L 227E 240S
150P 159V 179N 198L 227E	105N 179N 198L 227E 240S
150P 159V 179N 180T 240S	105N 179N 180T 227E 240S
150P 159V 179N 180T 227E	105N 179N 180T 198L 240S
150P 159V 179N 180T 198L	105N 179N 180T 198L 227E
150P 156K 198L 227E 240S	105N 159V 198L 227E 240S
150P 156K 180T 227E 240S	105N 159V 180T 227E 240S
150P 156K 180T 198L 240S	105N 159V 180T 198L 240S
150P 156K 180T 198L 227E	105N 159V 180T 198L 227E
150P 156K 179N 227E 240S	105N 159V 179N 227E 240S
150P 156K 179N 198L 240S	105N 159V 179N 198L 240S
150P 156K 179N 198L 227E	105N 159V 179N 198L 227E
150P 156K 179N 180T 240S	105N 159V 179N 180T 240S
150P 156K 179N 180T 227E	105N 159V 179N 180T 227E
150P 156K 179N 180T 198L	105N 159V 179N 180T 198L
150P 156K 159V 227E 240S	105N 156K 198L 227E 240S

[0960]

150P 156K 159V 198L 240S	105N 156K 180T 227E 240S
105N 156K 180T 198L 240S	105N 150P 179N 180T 240S
150P 156K 159V 180T 240S	105N 156K 180T 198L 227E
150P 156K 159V 180T 227E	105N 156K 179N 227E 240S
150P 156K 159V 180T 198L	105N 156K 179N 198L 240S
150P 156K 159V 179N 240S	105N 156K 179N 198L 227E
150P 156K 159V 179N 227E	105N 156K 179N 180T 240S
150P 156K 159V 179N 198L	105N 156K 179N 180T 227E
105N 156K 179N 180T 198L	105N 150P 159V 180T 227E
105N 156K 159V 227E 240S	105N 150P 159V 180T 198L
105N 156K 159V 198L 240S	105N 150P 159V 179N 240S
105N 156K 159V 198L 227E	105N 150P 159V 179N 227E
105N 156K 159V 180T 240S	105N 150P 159V 179N 198L
105N 156K 159V 180T 227E	105N 150P 159V 179N 180T
105N 156K 159V 180T 198L	105N 150P 156K 227E 240S
105N 156K 159V 179N 240S	105N 150P 156K 198L 240S
105N 156K 159V 179N 227E	105N 150P 156K 198L 227E
105N 156K 159V 179N 198L	105N 150P 156K 180T 240S
105N 156K 159V 179N 180T	105N 150P 156K 180T 227E
105N 156T 198L 227E 240S	105N 150P 156K 180T 198L
105N 156T 180T 227E 240S	105N 150P 156K 179N 240S
105N 156T 180T 198L 240S	105N 150P 156K 179N 227E
105N 156T 180T 198L 227E	105N 150P 156K 179N 198L
105N 156T 179N 227E 240S	105N 150P 156K 179N 180T
105N 156T 179N 198L 240S	105N 150P 156K 159V 240S
105N 156T 179N 198L 227E	105N 150P 156K 159V 227E
105N 156T 179N 180T 240S	105N 150P 156K 159V 198L
150P 156T 159V 179N 198L	105N 156T 179N 180T 227E
105N 156T 179N 180T 198L	105N 150P 156K 159V 179N
105N 156T 159V 227E 240S	105N 150P 156T 227E 240S
105N 156T 159V 198L 240S	105N 150P 156T 198L 240S
105N 156T 159V 198L 227E	105N 150P 156T 198L 227E
105N 156T 159V 180T 240S	105N 150P 156T 180T 240S
105N 156T 159V 180T 227E	105N 150P 156T 180T 227E
105N 156T 159V 180T 198L	105N 150P 156T 180T 198L
105N 156T 159V 179N 240S	105N 150P 156T 179N 240S
105N 156T 159V 179N 227E	105N 150P 156T 179N 227E
105N 156T 159V 179N 198L	105N 150P 156T 179N 198L
105N 156T 159V 179N 180T	105N 150P 156T 179N 180T
105N 150P 198L 227E 240S	105N 150P 156T 159V 240S
105N 150P 180T 227E 240S	105N 150P 156T 159V 227E
105N 150P 180T 198L 240S	105N 150P 156T 159V 198L
105N 150P 180T 198L 227E	105N 150P 156T 159V 180T
105N 150P 179N 227E 240S	105N 150P 156T 159V 179N
105N 150P 179N 198L 240S	95K 180T 198L 227E 240S
105N 150P 179N 198L 227E	95K 179N 198L 227E 240S
95K 179N 180T 227E 240S	95K 156T 159V 198L 227E

[0961]

105N 150P 179N 180T 227E	95K 179N 180T 198L 240S
105N 150P 179N 180T 198L	95K 179N 180T 198L 227E
105N 150P 159V 227E 240S	95K 159V 198L 227E 240S
105N 150P 159V 198L 240S	95K 159V 180T 227E 240S
105N 150P 159V 198L 227E	95K 159V 180T 198L 240S
105N 150P 159V 180T 240S	95K 159V 180T 198L 227E
95K 159V 179N 227E 240S	95K 156T 159V 179N 180T
95K 159V 179N 198L 240S	95K 150P 198L 227E 240S
95K 159V 179N 198L 227E	95K 150P 180T 227E 240S
95K 159V 179N 180T 240S	95K 150P 180T 198L 240S
95K 159V 179N 180T 227E	95K 150P 180T 198L 227E
95K 159V 179N 180T 198L	95K 150P 179N 227E 240S
95K 156K 198L 227E 240S	95K 150P 179N 198L 240S
95K 156K 180T 227E 240S	95K 150P 179N 198L 227E
95K 156K 180T 198L 240S	95K 150P 179N 180T 240S
95K 156K 180T 198L 227E	95K 150P 179N 180T 227E
95K 156K 179N 227E 240S	95K 150P 179N 180T 198L
95K 156K 179N 198L 240S	95K 150P 159V 227E 240S
95K 156K 179N 198L 227E	95K 150P 159V 198L 240S
95K 156K 179N 180T 240S	95K 150P 159V 198L 227E
95K 156K 179N 180T 227E	95K 150P 159V 180T 240S
95K 156K 179N 180T 198L	95K 150P 159V 180T 227E
95K 156K 159V 227E 240S	95K 150P 159V 180T 198L
95K 156K 159V 198L 240S	95K 150P 159V 179N 240S
95K 156K 159V 198L 227E	95K 150P 159V 179N 227E
105N 150P 156K 159V 180T	95K 156K 159V 180T 240S
95K 156K 159V 180T 227E	95K 150P 159V 179N 180T
95K 156K 159V 180T 198L	95K 150P 156K 227E 240S
95K 156K 159V 179N 240S	95K 150P 156K 198L 240S
95K 156K 159V 179N 227E	95K 150P 156K 198L 227E
95K 156K 159V 179N 198L	95K 150P 156K 180T 240S
95K 156K 159V 179N 180T	95K 150P 156K 180T 227E
95K 156T 198L 227E 240S	95K 150P 156K 180T 198L
95K 156T 180T 227E 240S	95K 150P 156K 179N 240S
95K 156T 180T 198L 240S	95K 150P 156K 179N 227E
95K 156T 180T 198L 227E	95K 150P 156K 179N 198L
95K 156T 179N 227E 240S	95K 150P 156K 179N 180T
95K 156T 179N 198L 240S	95K 150P 156K 159V 240S
95K 156T 179N 198L 227E	95K 150P 156K 159V 227E
95K 156T 179N 180T 240S	95K 150P 156K 159V 198L
95K 156T 179N 180T 227E	95K 150P 156K 159V 180T
95K 156T 179N 180T 198L	95K 150P 156K 159V 179N
95K 156T 159V 227E 240S	95K 150P 156T 227E 240S
95K 156T 159V 198L 240S	95K 150P 156T 198L 240S
95K 150P 156T 198L 227E	95K 105N 156K 159V 198L
95K 156T 159V 180T 240S	95K 150P 156T 180T 240S
95K 156T 159V 180T 227E	95K 150P 156T 180T 227E

[0962]

95K 156T 159V 180T 198L	95K 150P 156T 180T 198L
95K 156T 159V 179N 240S	95K 150P 156T 179N 240S
95K 156T 159V 179N 227E	95K 150P 156T 179N 227E
95K 156T 159V 179N 198L	95K 150P 156T 179N 198L
95K 150P 156T 179N 180T	95K 105N 156T 180T 227E
95K 150P 156T 159V 240S	95K 105N 156T 180T 198L
95K 150P 156T 159V 227E	95K 105N 156T 179N 240S
95K 150P 156T 159V 198L	95K 105N 156T 179N 227E
95K 150P 156T 159V 180T	95K 105N 156T 179N 198L
95K 150P 156T 159V 179N	95K 105N 156T 179N 180T
95K 105N 198L 227E 240S	95K 105N 156T 159V 240S
95K 105N 180T 227E 240S	95K 105N 156T 159V 227E
95K 105N 180T 198L 240S	95K 105N 156T 159V 198L
95K 105N 180T 198L 227E	95K 105N 156T 159V 180T
95K 105N 179N 227E 240S	95K 105N 156T 159V 179N
95K 105N 179N 198L 240S	95K 105N 150P 227E 240S
95K 105N 179N 198L 227E	95K 105N 150P 198L 240S
95K 105N 179N 180T 240S	95K 105N 150P 198L 227E
95K 105N 179N 180T 227E	95K 105N 150P 180T 240S
95K 105N 179N 180T 198L	95K 105N 150P 180T 227E
95K 105N 159V 227E 240S	95K 105N 150P 180T 198L
95K 105N 159V 198L 240S	95K 105N 150P 179N 240S
95K 105N 159V 198L 227E	95K 105N 150P 179N 227E
95K 150P 159V 179N 198L	95K 105N 159V 180T 240S
95K 105N 159V 180T 227E	95K 105N 150P 179N 180T
95K 105N 159V 180T 198L	95K 105N 150P 159V 240S
95K 105N 159V 179N 240S	95K 105N 150P 159V 227E
95K 105N 159V 179N 227E	95K 105N 150P 159V 198L
95K 105N 159V 179N 198L	95K 105N 150P 159V 180T
95K 105N 159V 179N 180T	95K 105N 150P 159V 179N
95K 105N 156K 227E 240S	95K 105N 150P 156K 240S
95K 105N 156K 198L 240S	95K 105N 150P 156K 227E
95K 105N 156K 198L 227E	95K 105N 150P 156K 198L
95K 105N 156K 180T 240S	95K 105N 150P 156K 180T
95K 105N 156K 180T 227E	95K 105N 150P 156K 179N
95K 105N 156K 180T 198L	95K 105N 150P 156K 159V
95K 105N 156K 179N 240S	95K 105N 150P 156T 240S
95K 105N 156K 179N 227E	95K 105N 150P 156T 227E
95K 105N 156K 179N 198L	95K 105N 150P 156T 198L
95K 105N 156K 179N 180T	95K 105N 150P 156T 180T
95K 105N 156K 159V 240S	95K 105N 150P 156T 179N
95K 105N 156K 159V 227E	95K 105N 150P 156T 159V
95K 105N 150P 179N 198L	150P 156T 159V 179N 198L 240S
95K 105N 156K 159V 180T	159V 179N 180T 198L 227E 240S
95K 105N 156K 159V 179N	156K 179N 180T 198L 227E 240S
95K 105N 156T 227E 240S	156K 159V 180T 198L 227E 240S
95K 105N 156T 198L 240S	156K 159V 179N 198L 227E 240S

[0963]

95K 105N 156T 198L 227E	156K 159V 179N 180T 227E 240S
95K 105N 156T 180T 240S	156K 159V 179N 180T 198L 240S
150P 156T 159V 179N 198L 227E	105N 159V 179N 198L 227E 240S
150P 156T 159V 179N 180T 240S	105N 159V 179N 180T 227E 240S
150P 156T 159V 179N 180T 227E	105N 159V 179N 180T 198L 240S
150P 156T 159V 179N 180T 198L	105N 159V 179N 180T 198L 227E
105N 179N 180T 198L 227E 240S	105N 156K 180T 198L 227E 240S
105N 159V 180T 198L 227E 240S	105N 156K 179N 198L 227E 240S
156K 159V 179N 180T 198L 227E	105N 156K 179N 180T 227E 240S
156T 179N 180T 198L 227E 240S	105N 156K 179N 180T 198L 240S
156T 159V 180T 198L 227E 240S	105N 156K 179N 180T 198L 227E
156T 159V 179N 198L 227E 240S	105N 156K 159V 198L 227E 240S
156T 159V 179N 180T 227E 240S	105N 156K 159V 180T 227E 240S
156T 159V 179N 180T 198L 240S	105N 156K 159V 180T 198L 240S
156T 159V 179N 180T 198L 227E	105N 156K 159V 180T 198L 227E
150P 179N 180T 198L 227E 240S	105N 156K 159V 179N 227E 240S
150P 159V 180T 198L 227E 240S	105N 156K 159V 179N 198L 240S
150P 159V 179N 198L 227E 240S	105N 156K 159V 179N 198L 227E
150P 159V 179N 180T 227E 240S	105N 156K 159V 179N 180T 240S
150P 159V 179N 180T 198L 240S	105N 156K 159V 179N 180T 227E
150P 159V 179N 180T 198L 227E	105N 156K 159V 179N 180T 198L
150P 156K 180T 198L 227E 240S	105N 156T 180T 198L 227E 240S
150P 156K 179N 198L 227E 240S	105N 156T 179N 198L 227E 240S
150P 156K 179N 180T 227E 240S	105N 156T 179N 180T 227E 240S
150P 156K 179N 180T 198L 240S	105N 156T 179N 180T 198L 240S
150P 156K 179N 180T 198L 227E	105N 156T 179N 180T 198L 227E
150P 156K 159V 198L 227E 240S	105N 156T 159V 198L 227E 240S
150P 156K 159V 180T 227E 240S	105N 156T 159V 180T 227E 240S
150P 156K 159V 180T 198L 240S	105N 156T 159V 180T 198L 240S
150P 156K 159V 180T 198L 227E	105N 156T 159V 180T 198L 227E
150P 156K 159V 179N 227E 240S	105N 156T 159V 179N 227E 240S
150P 156K 159V 179N 198L 240S	105N 156T 159V 179N 198L 240S
150P 156K 159V 179N 198L 227E	105N 156T 159V 179N 198L 227E
150P 156K 159V 179N 180T 240S	105N 156T 159V 179N 180T 240S
150P 156K 159V 179N 180T 227E	105N 156T 159V 179N 180T 227E
150P 156K 159V 179N 180T 198L	105N 156T 159V 179N 180T 198L
150P 156T 180T 198L 227E 240S	105N 150P 180T 198L 227E 240S
150P 156T 179N 198L 227E 240S	105N 150P 179N 198L 227E 240S
150P 156T 179N 180T 227E 240S	105N 150P 179N 180T 227E 240S
150P 156T 179N 180T 198L 240S	105N 150P 179N 180T 198L 240S
150P 156T 179N 180T 198L 227E	105N 150P 156T 159V 180T 227E
150P 156T 159V 198L 227E 240S	105N 150P 159V 179N 227E 240S
150P 156T 159V 180T 227E 240S	105N 150P 159V 179N 198L 240S
150P 156T 159V 180T 198L 240S	105N 150P 159V 179N 198L 227E
150P 156T 159V 180T 198L 227E	105N 150P 159V 179N 180T 240S
150P 156T 159V 179N 227E 240S	105N 150P 159V 179N 180T 227E
105N 150P 179N 180T 198L 227E	105N 150P 159V 179N 180T 198L

[0964]

105N 150P 156K 198L 227E 240S	95K 159V 180T 198L 227E 240S
105N 150P 156K 180T 227E 240S	95K 159V 179N 198L 227E 240S
105N 150P 156K 180T 198L 240S	95K 159V 179N 180T 227E 240S
105N 150P 156K 180T 198L 227E	95K 159V 179N 180T 198L 240S
105N 150P 156K 179N 227E 240S	95K 159V 179N 180T 198L 227E
105N 150P 156K 179N 198L 240S	95K 156K 180T 198L 227E 240S
105N 150P 156K 179N 198L 227E	95K 156K 179N 198L 227E 240S
105N 150P 156K 179N 180T 240S	95K 156K 179N 180T 227E 240S
105N 150P 156K 179N 180T 227E	95K 156K 179N 180T 198L 240S
105N 150P 156K 179N 180T 198L	95K 156K 179N 180T 198L 227E
105N 150P 156K 159V 227E 240S	95K 156K 159V 198L 227E 240S
105N 150P 156K 159V 198L 240S	95K 156K 159V 180T 227E 240S
105N 150P 156K 159V 198L 227E	95K 156K 159V 180T 198L 240S
105N 150P 156K 159V 180T 240S	95K 156K 159V 180T 198L 227E
105N 150P 156K 159V 180T 227E	95K 156K 159V 179N 227E 240S
105N 150P 156K 159V 180T 198L	95K 156K 159V 179N 198L 240S
105N 150P 156K 159V 179N 240S	95K 156K 159V 179N 198L 227E
105N 150P 156K 159V 179N 227E	95K 156K 159V 179N 180T 240S
105N 150P 156K 159V 179N 198L	95K 156K 159V 179N 180T 227E
105N 150P 156K 159V 179N 180T	95K 156K 159V 179N 180T 198L
105N 150P 159V 198L 227E 240S	95K 156T 180T 198L 227E 240S
105N 150P 159V 180T 227E 240S	95K 156T 179N 198L 227E 240S
105N 150P 159V 180T 198L 240S	95K 156T 179N 180T 227E 240S
105N 150P 159V 180T 198L 227E	95K 156T 179N 180T 198L 240S
105N 150P 156T 198L 227E 240S	95K 156T 179N 180T 198L 227E
105N 150P 156T 180T 227E 240S	95K 156T 159V 198L 227E 240S
105N 150P 156T 180T 198L 240S	95K 156T 159V 180T 227E 240S
105N 150P 156T 180T 198L 227E	95K 156T 159V 180T 198L 240S
105N 150P 156T 179N 227E 240S	95K 156T 159V 180T 198L 227E
105N 150P 156T 179N 198L 240S	95K 156T 159V 179N 227E 240S
105N 150P 156T 179N 198L 227E	95K 156T 159V 179N 198L 240S
105N 150P 156T 179N 180T 240S	95K 156T 159V 179N 198L 227E
105N 150P 156T 179N 180T 227E	95K 156T 159V 179N 180T 240S
105N 150P 156T 179N 180T 198L	95K 156T 159V 179N 180T 227E
105N 150P 156T 159V 227E 240S	95K 156T 159V 179N 180T 198L
105N 150P 156T 159V 198L 240S	95K 150P 180T 198L 227E 240S
105N 150P 156T 159V 198L 227E	95K 150P 179N 198L 227E 240S
105N 150P 156T 159V 180T 240S	95K 150P 179N 180T 227E 240S
95K 150P 179N 180T 198L 240S	95K 150P 156T 159V 180T 240S
105N 150P 156T 159V 180T 198L	95K 150P 179N 180T 198L 227E
105N 150P 156T 159V 179N 240S	95K 150P 159V 198L 227E 240S
105N 150P 156T 159V 179N 227E	95K 150P 159V 180T 227E 240S
105N 150P 156T 159V 179N 198L	95K 150P 159V 180T 198L 240S
105N 150P 156T 159V 179N 180T	95K 150P 159V 180T 198L 227E
95K 179N 180T 198L 227E 240S	95K 150P 159V 179N 227E 240S
95K 150P 159V 179N 198L 240S	95K 105N 179N 198L 227E 240S
95K 150P 159V 179N 198L 227E	95K 105N 179N 180T 227E 240S

[0965]

95K 150P 159V 179N 180T 240S	95K 105N 179N 180T 198L 240S
95K 150P 159V 179N 180T 227E	95K 105N 179N 180T 198L 227E
95K 150P 159V 179N 180T 198L	95K 105N 159V 198L 227E 240S
95K 150P 156K 198L 227E 240S	95K 105N 159V 180T 227E 240S
95K 150P 156K 180T 227E 240S	95K 105N 159V 180T 198L 240S
95K 150P 156K 180T 198L 240S	95K 105N 159V 180T 198L 227E
95K 150P 156K 180T 198L 227E	95K 105N 159V 179N 227E 240S
95K 150P 156K 179N 227E 240S	95K 105N 159V 179N 198L 240S
95K 150P 156K 179N 198L 240S	95K 105N 159V 179N 198L 227E
95K 150P 156K 179N 198L 227E	95K 105N 159V 179N 180T 240S
95K 150P 156K 179N 180T 240S	95K 105N 159V 179N 180T 227E
95K 150P 156K 179N 180T 227E	95K 105N 159V 179N 180T 198L
95K 150P 156K 179N 180T 198L	95K 105N 156K 198L 227E 240S
95K 150P 156K 159V 227E 240S	95K 105N 156K 180T 227E 240S
95K 150P 156K 159V 198L 240S	95K 105N 156K 180T 198L 240S
95K 150P 156K 159V 198L 227E	95K 105N 156K 180T 198L 227E
95K 150P 156K 159V 180T 240S	95K 105N 156K 179N 227E 240S
95K 150P 156K 159V 180T 227E	95K 105N 156K 179N 198L 240S
95K 150P 156K 159V 180T 198L	95K 105N 156K 179N 198L 227E
95K 150P 156K 159V 179N 240S	95K 105N 156K 179N 180T 240S
95K 150P 156K 159V 179N 227E	95K 105N 156K 179N 180T 227E
95K 150P 156K 159V 179N 198L	95K 105N 156K 179N 180T 198L
95K 150P 156K 159V 179N 180T	95K 105N 156K 159V 227E 240S
95K 150P 156T 198L 227E 240S	95K 105N 156K 159V 198L 240S
95K 150P 156T 180T 227E 240S	95K 105N 156K 159V 198L 227E
95K 150P 156T 180T 198L 240S	95K 105N 156K 159V 180T 240S
95K 150P 156T 180T 198L 227E	95K 105N 156K 159V 180T 227E
95K 150P 156T 179N 227E 240S	95K 105N 156K 159V 180T 198L
95K 150P 156T 179N 198L 240S	95K 105N 156K 159V 179N 240S
95K 150P 156T 179N 198L 227E	95K 105N 156K 159V 179N 227E
95K 150P 156T 179N 180T 240S	95K 105N 156K 159V 179N 198L
95K 150P 156T 179N 180T 227E	95K 105N 156K 159V 179N 180T
95K 150P 156T 179N 180T 198L	95K 105N 156T 198L 227E 240S
95K 150P 156T 159V 227E 240S	95K 105N 156T 180T 227E 240S
95K 150P 156T 159V 198L 240S	95K 105N 156T 180T 198L 240S
95K 150P 156T 159V 198L 227E	95K 105N 156T 179N 227E 240S
95K 150P 156T 159V 180T 227E	95K 105N 156T 179N 198L 240S
95K 150P 156T 159V 180T 198L	95K 105N 156T 179N 198L 227E
95K 150P 156T 159V 179N 240S	95K 105N 156T 179N 180T 240S
95K 150P 156T 159V 179N 227E	95K 105N 156T 179N 180T 227E
95K 150P 156T 159V 179N 198L	95K 105N 156T 179N 180T 198L
95K 150P 156T 159V 179N 180T	95K 105N 156T 159V 227E 240S
95K 105N 180T 198L 227E 240S	95K 105N 156T 159V 198L 240S
95K 105N 156T 159V 198L 227E	
95K 105N 156T 159V 180T 240S	
95K 105N 156T 159V 180T 227E	
95K 105N 156T 159V 180T 198L	

[0966]

95K 105N 156T 159V 179N 240S
95K 105N 156T 159V 179N 227E
95K 105N 156T 159V 179N 198L
95K 105N 156T 159V 179N 180T
95K 105N 150P 198L 227E 240S
95K 105N 150P 180T 227E 240S
95K 105N 150P 180T 198L 240S
95K 105N 150P 180T 198L 227E
95K 105N 150P 179N 227E 240S
95K 105N 150P 179N 198L 240S
95K 105N 150P 179N 198L 227E
95K 105N 150P 179N 180T 240S
95K 105N 150P 179N 180T 227E
95K 105N 150P 179N 180T 198L
95K 105N 150P 159V 227E 240S
95K 105N 150P 159V 198L 240S
95K 105N 150P 159V 198L 227E
95K 105N 150P 159V 180T 240S
95K 105N 150P 159V 180T 227E
95K 105N 150P 159V 180T 198L
95K 105N 150P 159V 179N 240S
95K 105N 150P 159V 179N 227E
95K 105N 150P 156K 179N 198L
95K 105N 150P 156K 179N 180T
95K 105N 150P 156K 159V 240S
95K 105N 150P 156K 159V 227E
95K 105N 150P 156K 159V 198L
95K 105N 150P 156K 159V 180T
95K 105N 150P 156K 159V 179N
95K 105N 150P 159V 179N 198L
95K 105N 150P 159V 179N 180T
95K 105N 150P 156K 227E 240S
95K 105N 150P 156K 198L 240S
95K 105N 150P 156K 198L 227E
95K 105N 150P 156K 180T 240S
95K 105N 150P 156K 180T 227E
95K 105N 150P 156K 180T 198L
95K 105N 150P 156T 227E 240S
95K 105N 150P 156T 198L 240S
95K 105N 150P 156T 198L 227E
95K 105N 150P 156T 180T 240S
95K 105N 150P 156T 180T 227E
95K 105N 150P 156T 180T 198L
95K 105N 150P 156T 179N 240S
95K 105N 150P 156T 179N 227E
95K 105N 150P 156T 179N 198L
95K 105N 150P 156T 179N 180T

[0967]

95K 105N 150P 156T 159V 240S
95K 105N 150P 156T 159V 227E
95K 105N 150P 156T 159V 198L
95K 105N 150P 156T 159V 180T
95K 105N 150P 156T 159V 179N
95K 105N 150P 156K 179N 240S
95K 105N 150P 156K 179N 227E
95K 105N 156T 180T 198L 227E
156K 159V 179N 180T 198L 227E 240S
156T 159V 179N 180T 198L 227E 240S
150P 159V 179N 180T 198L 227E 240S
150P 156K 179N 180T 198L 227E 240S
150P 156K 159V 180T 198L 227E 240S
150P 156K 159V 179N 198L 227E 240S
150P 156K 159V 179N 180T 227E 240S
150P 156K 159V 179N 180T 198L 240S
150P 156K 159V 179N 180T 198L 227E
150P 156T 179N 180T 198L 227E 240S
150P 156T 159V 180T 198L 227E 240S
150P 156T 159V 179N 198L 227E 240S
150P 156T 159V 179N 180T 227E 240S
150P 156T 159V 179N 180T 198L 240S
150P 156T 159V 179N 180T 198L 227E
105N 156K 179N 180T 198L 227E 240S
105N 156K 159V 180T 198L 227E 240S
105N 156K 159V 179N 198L 227E 240S
105N 156K 159V 179N 180T 198L 240S
105N 156K 159V 179N 180T 198L 227E
105N 159V 179N 180T 198L 227E 240S
105N 156K 159V 179N 180T 227E 240S
105N 156T 159V 179N 180T 198L 227E
105N 156T 179N 180T 198L 227E 240S
105N 150P 179N 180T 198L 227E 240S
105N 150P 159V 180T 198L 227E 240S
105N 150P 159V 179N 198L 227E 240S
105N 150P 159V 179N 180T 227E 240S
105N 150P 159V 179N 180T 198L 240S
105N 150P 159V 179N 180T 198L 227E
105N 150P 156K 180T 198L 227E 240S
105N 150P 156K 179N 198L 227E 240S
105N 150P 156K 179N 180T 227E 240S
105N 150P 156K 179N 180T 198L 240S
105N 150P 156K 179N 180T 198L 227E
105N 150P 156K 159V 198L 227E 240S
105N 150P 156K 159V 180T 227E 240S
105N 150P 156K 159V 180T 198L 240S
105N 150P 156K 159V 180T 198L 227E

[0968]

105N 150P 156K 159V 179N 227E 240S
105N 150P 156K 159V 179N 198L 240S
105N 150P 156K 159V 179N 198L 227E
105N 150P 156K 159V 179N 180T 240S
105N 150P 156K 159V 179N 180T 227E
105N 150P 156K 159V 179N 180T 198L
105N 150P 156T 179N 198L 227E 240S
105N 150P 156T 179N 180T 227E 240S
105N 150P 156T 179N 180T 198L 240S
105N 150P 156T 179N 180T 198L 227E
105N 150P 156T 159V 198L 227E 240S
105N 150P 156T 159V 180T 227E 240S
105N 150P 156T 159V 180T 198L 240S
105N 150P 156T 159V 180T 198L 227E
105N 150P 156T 159V 179N 198L 240S
105N 150P 156T 159V 179N 198L 227E
105N 150P 156T 180T 198L 227E 240S
105N 156T 159V 179N 198L 227E 240S
105N 156T 159V 179N 180T 198L 240S
105N 156T 159V 179N 180T 227E 240S
105N 156T 159V 180T 198L 227E 240S
95K 156T 159V 179N 198L 227E 240S
95K 156T 159V 179N 180T 227E 240S
95K 156T 159V 179N 180T 198L 240S
95K 156T 159V 179N 180T 198L 227E
95K 150P 179N 180T 198L 227E 240S
95K 150P 159V 180T 198L 227E 240S
95K 150P 159V 179N 198L 227E 240S
95K 150P 159V 179N 180T 227E 240S
95K 150P 159V 179N 180T 198L 240S
95K 150P 159V 179N 180T 198L 227E
105N 150P 156T 159V 179N 227E 240S
105N 150P 156T 159V 179N 180T 240S
105N 150P 156T 159V 179N 180T 227E
105N 150P 156T 159V 179N 180T 198L
95K 159V 179N 180T 198L 227E 240S
95K 156K 179N 180T 198L 227E 240S
95K 156K 159V 180T 198L 227E 240S
95K 156K 159V 179N 198L 227E 240S
95K 156K 159V 179N 180T 227E 240S
95K 156K 159V 179N 180T 198L 240S
95K 156K 159V 179N 180T 198L 227E
95K 156T 179N 180T 198L 227E 240S
95K 156T 159V 180T 198L 227E 240S
95K 150P 156K 159V 179N 180T 227E
95K 150P 156K 159V 179N 180T 198L
95K 150P 156T 180T 198L 227E 240S

[0969]

[0970]

95K 150P 156T 179N 198L 227E 240S
95K 150P 156T 179N 180T 227E 240S
95K 150P 156T 179N 180T 198L 240S
95K 150P 156T 179N 180T 198L 227E
95K 150P 156T 159V 198L 227E 240S
95K 150P 156T 159V 180T 227E 240S
95K 150P 156T 159V 180T 198L 240S
95K 150P 156T 159V 180T 198L 227E
95K 150P 156T 159V 179N 227E 240S
95K 150P 156T 159V 179N 198L 240S
95K 150P 156T 159V 179N 198L 227E
95K 150P 156T 159V 179N 180T 240S
95K 150P 156T 159V 179N 180T 227E
95K 150P 156K 180T 198L 227E 240S
95K 150P 156K 179N 198L 227E 240S
95K 150P 156K 179N 180T 227E 240S
95K 150P 156K 179N 180T 198L 240S
95K 150P 156K 179N 180T 198L 227E
95K 150P 156K 159V 198L 227E 240S
95K 150P 156K 159V 180T 227E 240S
95K 150P 156K 159V 180T 198L 240S
95K 150P 156K 159V 180T 198L 227E
95K 150P 156K 159V 179N 227E 240S
95K 150P 156K 159V 179N 198L 240S
95K 150P 156K 159V 179N 198L 227E
95K 150P 156K 159V 179N 180T 240S
95K 105N 156K 180T 198L 227E 240S
95K 105N 156K 179N 198L 227E 240S
95K 105N 156K 179N 180T 227E 240S
95K 105N 156K 179N 180T 198L 240S
95K 105N 156K 179N 180T 198L 227E
95K 105N 156K 159V 198L 227E 240S
95K 105N 156K 159V 180T 227E 240S
95K 105N 156K 159V 180T 198L 240S
95K 105N 156K 159V 180T 198L 227E
95K 105N 156K 159V 179N 227E 240S
95K 105N 156K 159V 179N 198L 240S
95K 105N 156K 159V 179N 198L 227E
95K 105N 156K 159V 179N 180T 240S
95K 105N 156K 159V 179N 180T 227E
95K 105N 156K 159V 179N 180T 198L
95K 105N 156T 180T 198L 227E 240S
95K 150P 156T 159V 179N 180T 198L
95K 105N 179N 180T 198L 227E 240S
95K 105N 159V 180T 198L 227E 240S
95K 105N 159V 179N 198L 227E 240S
95K 105N 159V 179N 180T 227E 240S

95K 105N 159V 179N 180T 198L 240S
95K 105N 159V 179N 180T 198L 227E
95K 105N 156T 159V 180T 198L 227E
95K 105N 156T 159V 179N 227E 240S
95K 105N 156T 159V 179N 198L 240S
95K 105N 156T 159V 179N 198L 227E
95K 105N 156T 159V 179N 180T 240S
95K 105N 156T 159V 179N 180T 227E
95K 105N 156T 159V 179N 180T 198L
95K 105N 150P 180T 198L 227E 240S
95K 105N 150P 179N 198L 227E 240S
95K 105N 150P 179N 180T 227E 240S
95K 105N 150P 179N 180T 198L 240S
95K 105N 150P 179N 180T 198L 227E
95K 105N 150P 159V 198L 227E 240S
95K 105N 150P 159V 180T 227E 240S
95K 105N 150P 159V 180T 198L 240S
95K 105N 150P 159V 180T 198L 227E
95K 105N 150P 159V 179N 227E 240S
95K 105N 150P 159V 179N 198L 240S
95K 105N 150P 159V 179N 198L 227E
95K 105N 150P 159V 179N 180T 240S
95K 105N 150P 159V 179N 180T 227E
95K 105N 150P 159V 179N 180T 198L
95K 105N 150P 156K 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156T 179N 227E 240S
95K 105N 150P 156T 179N 198L 240S
95K 105N 150P 156T 179N 198L 227E
95K 105N 150P 156T 179N 180T 240S
95K 105N 150P 156T 179N 180T 227E
95K 105N 150P 156T 179N 180T 198L
95K 105N 150P 156T 159V 227E 240S
95K 105N 150P 156T 159V 198L 240S
95K 105N 150P 156T 159V 198L 227E
95K 105N 150P 156T 159V 180T 240S
95K 105N 150P 156T 159V 180T 227E
95K 105N 150P 156T 159V 180T 198L
95K 105N 150P 156T 159V 179N 240S
95K 105N 150P 156T 159V 179N 227E
95K 105N 150P 156T 159V 179N 198L
95K 105N 150P 156T 159V 179N 180T
95K 105N 156T 179N 198L 227E 240S
95K 105N 156T 179N 180T 227E 240S
95K 105N 156T 179N 180T 198L 240S
95K 105N 156T 179N 180T 198L 227E
95K 105N 156T 159V 198L 227E 240S
95K 105N 156T 159V 180T 227E 240S

[0971]

[0972]

95K 105N 156T 159V 180T 198L 240S
95K 105N 150P 156K 180T 227E 240S
95K 105N 150P 156K 180T 198L 240S
95K 105N 150P 156K 180T 198L 227E
95K 105N 150P 156K 179N 227E 240S
95K 105N 150P 156K 179N 198L 240S
95K 105N 150P 156K 179N 198L 227E
95K 105N 150P 156K 179N 180T 240S
95K 105N 150P 156K 179N 180T 227E
95K 105N 150P 156K 179N 180T 198L
95K 105N 150P 156K 159V 227E 240S
95K 105N 150P 156K 159V 198L 240S
95K 105N 150P 156K 159V 198L 227E
95K 105N 150P 156K 159V 180T 240S
95K 105N 150P 156K 159V 180T 227E
95K 105N 150P 156K 159V 180T 198L
95K 105N 150P 156K 159V 179N 240S
95K 105N 150P 156K 159V 179N 227E
95K 105N 150P 156K 159V 179N 198L
95K 105N 150P 156K 159V 179N 180T
95K 105N 150P 156T 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156T 180T 227E 240S
95K 105N 150P 156T 180T 198L 240S
95K 105N 150P 156T 180T 198L 227E
105N 150P 156K 159V 179N 198L 227E 240S
105N 150P 156K 159V 179N 180T 227E 240S
105N 150P 156K 159V 179N 180T 198L 240S
105N 150P 156K 159V 179N 180T 198L 227E
105N 150P 156T 179N 180T 198L 227E 240S
105N 150P 156T 159V 180T 198L 227E 240S
105N 150P 156T 159V 179N 198L 227E 240S
105N 150P 156T 159V 179N 180T 227E 240S
105N 150P 156T 159V 179N 180T 198L 240S
105N 150P 156T 159V 179N 180T 198L 227E
95K 150P 156T 159V 179N 180T 198L 240S
95K 150P 156T 159V 179N 180T 198L 227E
95K 105N 159V 179N 180T 198L 227E 240S
95K 105N 156K 179N 180T 198L 227E 240S
95K 105N 156K 159V 180T 198L 227E 240S
95K 105N 156K 159V 179N 198L 227E 240S
95K 105N 156K 159V 179N 180T 227E 240S
95K 105N 156K 159V 179N 180T 198L 240S
95K 105N 156K 159V 179N 180T 198L 227E
95K 105N 156T 179N 180T 198L 227E 240S
95K 156K 159V 179N 180T 198L 227E 240S
95K 156T 159V 179N 180T 198L 227E 240S
95K 150P 159V 179N 180T 198L 227E 240S

95K 150P 156K 179N 180T 198L 227E 240S
95K 150P 156K 159V 180T 198L 227E 240S
95K 150P 156K 159V 179N 198L 227E 240S
95K 105N 150P 159V 180T 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156T 179N 180T 198L 227E
95K 105N 150P 156T 159V 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156T 159V 180T 227E 240S
95K 105N 150P 156T 159V 180T 198L 240S
95K 105N 150P 156T 159V 180T 198L 227E
95K 105N 150P 156T 159V 179N 180T 227E
105N 150P 156K 159V 180T 198L 227E 240S
105N 150P 156K 179N 180T 198L 227E 240S
105N 150P 159V 179N 180T 198L 227E 240S
105N 156K 159V 179N 180T 198L 227E 240S
105N 156T 159V 179N 180T 198L 227E 240S
150P 156K 159V 179N 180T 198L 227E 240S
150P 156T 159V 179N 180T 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156T 179N 180T 198L 240S
95K 105N 150P 179N 180T 198L 227E 240S
95K 105N 156T 159V 179N 180T 198L 240S
95K 105N 156T 159V 179N 180T 198L 227E
95K 105N 156T 159V 179N 180T 227E 240S
95K 105N 156T 159V 179N 198L 227E 240S
95K 105N 156T 159V 180T 198L 227E 240S
95K 150P 156K 159V 179N 180T 198L 240S
95K 150P 156K 159V 179N 180T 198L 227E
95K 150P 156K 159V 179N 180T 227E 240S
95K 150P 156T 159V 179N 180T 227E 240S
95K 150P 156T 159V 179N 198L 227E 240S
95K 150P 156T 159V 180T 198L 227E 240S
95K 150P 156T 179N 180T 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156T 159V 179N 180T 198L
95K 105N 150P 159V 179N 198L 227E 240S
95K 105N 150P 159V 179N 180T 227E 240S
95K 105N 150P 159V 179N 180T 198L 240S
95K 105N 150P 159V 179N 180T 198L 227E
95K 105N 150P 156K 180T 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156K 179N 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156K 179N 180T 227E 240S
95K 105N 150P 156K 179N 180T 198L 240S
95K 105N 150P 156K 179N 180T 198L 227E
95K 105N 150P 156K 159V 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156K 159V 180T 227E 240S
95K 105N 150P 156K 159V 180T 198L 240S
95K 105N 150P 156K 159V 180T 198L 227E
95K 105N 150P 156K 159V 179N 227E 240S
95K 105N 150P 156K 159V 179N 198L 240S

[0973]

95K 105N 150P 156K 159V 179N 198L 227E
95K 105N 150P 156K 159V 179N 180T 240S
95K 105N 150P 156K 159V 179N 180T 227E
95K 105N 150P 156K 159V 179N 180T 198L
95K 105N 150P 156T 180T 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156T 179N 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156T 179N 180T 227E 240S
95K 105N 150P 156T 159V 179N 227E 240S
95K 105N 150P 156T 159V 179N 198L 240S
95K 105N 150P 156T 159V 179N 198L 227E
95K 105N 150P 156T 159V 179N 180T 240S
105N 150P 156K 159V 179N 180T 198L 227E 240S
105N 150P 156T 159V 179N 180T 198L 227E 240S
95K 150P 156K 159V 179N 180T 198L 227E 240S
95K 150P 156T 159V 179N 180T 198L 227E 240S
95K 105N 156K 159V 179N 180T 198L 227E 240S
95K 105N 156T 159V 179N 180T 198L 227E 240S
95K 105N 150P 159V 179N 180T 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156K 179N 180T 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156K 159V 180T 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156K 159V 179N 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156K 159V 179N 180T 227E 240S
95K 105N 150P 156K 159V 179N 180T 198L 240S
95K 105N 150P 156K 159V 179N 180T 198L 227E
95K 105N 150P 156T 179N 180T 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156T 159V 180T 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156T 159V 179N 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156T 159V 179N 180T 227E 240S
95K 105N 150P 156T 159V 179N 180T 198L 240S
95K 105N 150P 156T 159V 179N 180T 198L 227E
95K 105N 150P 156K 159V 179N 180T 198L 227E 240S
95K 105N 150P 156T 159V 179N 180T 198L 227E 240S

[0974]

[0975] **실시예 30**

[0976] **온도감소 후에 효소활성의 가역성**

[0977] 본 실시예에서, 실시예 28B에서 확인된 온도 민감성 hMMP-1 돌연변이체가 상승한 온도에 노출된 다음 25℃로 복귀된 후에, 25℃에서 효소활성이 가역적인지 또는 비가역적인지를 결정하기 위해 추가로 분석하였다. 실시예 28B에서 기술된 바와 같이, hMMP-1 돌연변이체를 14ml 배양튜브에 발현시켰다. 추정 히트(Hit)를 다섯가지 조건하: 25℃, 34℃ 또는 37℃에서, 및 34℃ 또는 37℃에서 이들의 활성을 측정하고, 그다음 25℃의 필요온도에 재-노출시켰다(반응조건은 표 16을 참조). 34℃ 또는 37℃로 상승됐을 때 감소된 활성을 보이고(즉, 25℃/34℃ 또는 25℃/37℃에서 활성 비율이 1.5와 동일하거나 그보다 큼), 25℃로 다시 낮추어졌을 때 기준치 활성을 나타내는, 25℃에서 활성인 돌연변이체를 "가역성 히트"로서 기록하였다. 34℃ 또는 37℃로 상승됐을 때 감소된 활성을 보이고(즉, 25℃/34℃ 또는 25℃/37℃에서 활성 비율이 1.5와 동일하거나 그보다 큼), 25℃로 다시 낮추어졌을 때 동량의 활성 감소를 나타내는, 25℃에서 활성인 돌연변이체를 "비가역성 히트"로써 기록하였다.

[0978] **A. 반응조건**

[0979] hMMP-1 돌연변이체 각각의 효소활성의 가역성을 하기에서 수정한 대로 이전에 기술된 형광분석을 이용하여 측정하였다. 요약하면, 각각의 hMMP-1 돌연변이체의 상청액 4ul를 1mM APMA 함유 TCNB로 희석하고, 96-웰 플레이트로 옮겼다. 표 16에 기재된 바와 같이 각각의 hMMP-1 돌연변이체에 대하여 다섯개의 다른 웰을 준비하였다. 용액을 초기 반응온도(25℃, 34℃ 또는 37℃)에서 2시간 동안 배양하였다. 본 활성화 단계는 프로펩티드를 절단하고 성숙한 hMMP-1을 생산한다.

[0980] 활성화 이후, 10μM Mca-K-P-L-G-L-Dpa-A-R-NH_2 형광기질 함유 TCNB 100μl를 각 웰에 첨가하였고, 반응조건은 하기 표 28에 요약된 바와 같았다. 요약하면, 초기 온도에서 한시간 동안 형광생성 기질 존재하에 hMMP-1 돌연변이체를 배양함으로써, 각각의 hMMP-1 돌연변이체를 각각의 다섯개의 반응조건에 노출시켰다. 각각의 돌연변이체에 대하여, 25℃, 34℃ 또는 37℃에서 기준치 활성을 추가 1시간(2시간 조건) 또는 하룻밤(하룻밤 동안 조건) 동안 기질과 배양한 다음, 형광을 측정함으로써 평가하였다. 활성의 가역성/비가역성을 평가하기 위하여, 34℃

또는 37℃에서 초기 1시간 동안 배양한 시료를 25℃로 낮추고, 1시간(2시간 조건) 또는 16시간(하룻밤 동안 조건) 중의 어느 하나로 배양한 다음, 형광을 측정하였다. 야생형 hMMP-1를 양성대조군로써 사용하고, 벡터로만 형질전환된 세포의 상청액을 음성대조군으로 사용하였다. 320nm 여기/405nm 발광에서 형광 플레이트 리더기로 형광을 측정함으로써 형광을 검출하였다. 상대적 형광 유닛(RFU)을 결정하였다. 각각의 시료, 반응온도, 및 양성 및 음성 대조군에 대하여 듀플리케이트 반응을 수행하였다.

[0981] **[표 28] 반응조건**

조건	초기 온도	25℃에서 배양	2시간	하룻밤 동안
25℃	25℃	-	2시간	하룻밤 동안
34℃	34℃	-	2시간	하룻밤 동안
34℃에서 25℃	34℃	25℃	a) 34℃ 1시간 동안 b) 25℃ 1시간 동안	a) 34℃ 1시간 동안 b) 25℃ 16시간 동안
37℃	37℃	-	2시간	하룻밤 동안
37℃에서 25℃	37℃	25℃	a) 37℃ 1시간 동안 b) 25℃ 1시간 동안	a) 37℃ 1시간 동안 b) 25℃ 16시간 동안

[0982] B. 결과: 부분적으로 가역적인 hMMP-1 돌연변이체

[0983] **B. 결과: 부분적으로 가역적인 hMMP-1 돌연변이체**

[0984] 26개의 hMMP-1 돌연변이체가 부분적으로 가역적인 것으로 측정하였다. 비록 활성(RFU)이 25℃에서 관찰된 기준치 활성으로 복귀되지 않았지만, 온도가 25℃로 복귀되었을 때 34℃ 또는 37℃에서의 활성에 비해 전반적인 활성 증가가 관찰되었다. 결과는 하기 표 29-32에 나타나 있고, 활성(RFU) 및 활성 비율을 목록화하고 있다. 표 29 및 30은 2시간 조건하에 hMMP-1 부분적으로 가역적인 돌연변이체의, 34℃ 또는 37℃에서 각각의 가역성 결과를 요약하고 있다. 표 31 및 32는 각각 하룻밤 동안 조건하에 hMMP-1 부분적으로 가역적인 돌연변이체의 34℃ 또는 37℃에서 가역성 결과를 요약하고 있다. 그 결과는 모든 반응조건, 온도 및 시간에서 유사하다. 34℃ 또는 37℃에서 하룻밤 동안의 활성은 34℃ 또는 37℃에서 1시간 동안 배양 후 25℃에서 하룻밤 동안 배양했을 때보다 낮았다. 예를 들어, 34℃에서 E180Y의 활성은 6080RFU이나, 34℃ 이후 25℃에서 하룻밤 동안의 활성은 8570RFU로 증가하였다(하기 표 31 참조).

[0985] **[표 29] 부분적으로 가역적인 hMMP-1 돌연변이체 (2시간, 34℃)**

hMMP-1 돌연변이	서열 번호	RFU 25℃	RFU 34℃	RFU 34에서 25℃	비율 25℃/ 34℃	비율 25℃/ 34에서 25℃
D105A	340	5669.31	824.07	922.97	6.88	6.14
D105F	336	2980.00	623.89	725.03	4.78	4.11
D105G	335	8821.81	2759.24	2966.37	3.20	2.97

[0986]

D105S	334	9355.63	4607.18	6681.63	2.03	1.40
D105T	333	4457.16	974.63	1534.71	4.57	2.90
R150P	345	8750.30	2315.11	2506.15	3.78	3.49
G159T	359	6704.95	2294.40	2344.57	2.92	2.86
E180Y	374	8557.09	4979.24	6224.87	1.72	1.37
E180T	373	7870.99	1532.35	1852.46	5.14	4.25
E180F	377	8508.13	3597.75	3915.71	2.36	2.17
T185H	389	5593.77	2278.26	2429.05	2.46	2.30
T185Q	391	7006.87	2250.58	2397.60	3.11	2.92
T185A	395	2474.96	663.82	822.83	3.73	3.01
T185E	388	3948.43	2088.15	1862.83	1.89	2.12
N187R	398	3006.08	1352.97	1343.94	2.22	2.24
N187M	402	4934.44	1811.35	1793.14	2.72	2.75
N187K	397	4182.49	2425.34	2415.57	1.72	1.73
R195V	411	4847.81	2724.92	2517.49	1.78	1.93
A198L	416	6756.76	2056.50	2046.15	3.29	3.30
A198M	415	3777.50	1708.61	1725.14	2.21	2.19
S210V	419	3349.95	1249.47	1622.57	2.68	2.06
Y218S	421	2878.50	2373.98	2187.48	1.21	1.32
F223E	422	8318.70	3685.68	5283.08	2.26	1.57
V227W	437	996.55	729.20	834.38	1.37	1.19
L229I	441	2790.27	1050.86	1738.46	2.66	1.61
I240C	448	2688.75	561.91	884.15	4.78	3.04

[0987]

[0988] [표 30] 부분적으로 가역적인 hMMP-1 돌연변이체 (2시간, 37℃)

hMMP-1 돌연변이	서열 번호	RFU 25℃	RFU 37℃	RFU 37에서 25℃	비율 25℃/ 37℃	비율 25℃/ 37에서 25℃
D105A	340	5669.31	1336.14	1509.52	4.24	3.76
D105F	336	2980.00	818.63	1004.23	3.64	2.97
D105G	335	8821.81	4313.40	4643.53	2.05	1.90
D105S	334	9355.63	7274.97	7453.42	1.29	1.26
D105T	333	4457.16	2220.03	2177.84	2.01	2.05
R150P	345	8750.30	2497.86	3115.73	3.50	2.81
G159T	359	6704.95	2347.74	2530.78	2.86	2.65
E180Y	374	8557.09	6079.36	6421.56	1.41	1.33
E180T	373	7870.99	1794.15	1824.99	4.39	4.31
E180F	377	8508.13	3975.22	3981.79	2.14	2.14
T185H	389	5593.77	2534.15	2693.25	2.21	2.08
T185Q	391	7006.87	2642.74	2589.77	2.65	2.71
T185A	395	2474.96	707.09	730.58	3.50	3.39
T185E	388	3948.43	2091.32	2106.55	1.89	1.87
N187R	398	3006.08	1421.87	1476.42	2.11	2.04
N187M	402	4934.44	1893.07	1998.97	2.61	2.47
N187K	397	4182.49	2652.79	2902.79	1.58	1.44

[0989]

R195V	411	4847.81	2984.10	3555.03	1.62	1.36
A198L	416	6756.76	2642.76	2540.07	2.56	2.66
A198M	415	3777.50	2155.58	2802.78	1.75	1.35
S210V	419	3349.95	2314.86	2277.32	1.45	1.47
Y218S	421	2878.50	2350.27	2383.67	1.22	1.21
F223E	422	8318.70	6209.93	7415.02	1.34	1.12
V227W	437	996.55	787.87	850.67	1.26	1.17
L229I	441	2790.27	1803.44	2453.07	1.55	1.14
I240C	448	2688.75	853.66	872.62	3.15	3.08

[0990]

[0991] [표 31] 부분적으로 가역적인 hMMP-1 돌연변이체 (하룻밤 동안, 34℃)

hMMP-1 돌연변이	서열 번호	RFU 25℃	RFU 34℃	RFU 34에서 25℃	비율 25℃/ 34℃	비율 25℃/ 34에서 25℃
D105A	340	8466.62	1302.84	1532.38	6.50	5.53
D105F	336	6725.59	938.60	1172.86	7.17	5.73
D105G	335	8940.06	3560.75	5314.44	2.51	1.68
D105S	334	9300.85	5584.70	9413.56	1.67	0.99
D105T	333	7910.47	1899.25	3254.16	4.17	2.43
R150P	345	9011.11	3533.16	4443.96	2.55	2.03
G159T	359	9105.95	3210.57	4179.05	2.84	2.18
E180Y	374	9281.77	6080.89	8570.48	1.53	1.08
E180T	373	8475.04	2585.89	3901.87	3.28	2.17
E180F	377	9360.74	5183.25	7022.64	1.81	1.33
T185H	389	8531.85	3164.69	5520.76	2.70	1.55
T185Q	391	9044.23	3639.00	5467.27	2.49	1.65
T185A	395	6156.97	1110.68	1585.53	5.54	3.88
T185E	388	8479.18	3868.06	4836.97	2.19	1.75
N187R	398	7593.11	2415.63	3156.74	3.14	2.41
N187M	402	8605.76	2769.52	4008.68	3.11	2.15
N187K	397	8667.36	3458.94	5465.35	2.51	1.59
R195V	411	8634.05	4648.03	5966.81	1.86	1.45
A198L	416	8795.36	3469.36	5027.30	2.54	1.75
A198M	415	8352.73	3215.69	4220.51	2.60	1.98
S210V	419	7104.17	2441.96	3664.23	2.91	1.94
Y218S	421	7740.61	4057.37	5769.79	1.91	1.34
F223E	422	9650.44	4849.58	9311.40	1.99	1.04
V227W	437	3070.92	1370.13	1632.51	2.24	1.88
L229I	441	7333.92	1832.18	4427.24	4.00	1.66
I240C	448	6170.51	1174.96	2389.06	5.25	2.58

[0992]

[0993] [표 32] 부분적으로 가역적인 hMMP-1 돌연변이체 (하룻밤 동안, 37℃)

hMMP-1 돌연변이	서열 번호	RFU 25℃	RFU 37℃	RFU 37에서 25℃	비율 25℃/ 37℃	비율 25℃/ 37에서 25℃
D105A	340	8466.62	1931.17	2589.08	4.38	3.27
D105F	336	6725.59	1173.23	1759.31	5.73	3.82
D105G	335	8940.06	5390.32	7139.57	1.66	1.25
D105S	334	9300.85	8234.95	8615.33	1.13	1.08
D105T	333	7910.47	3292.01	4482.74	2.40	1.76
R150P	345	9011.11	3559.66	5181.30	2.53	1.74
G159T	359	9105.95	3160.07	4338.35	2.88	2.10
E180Y	374	9281.77	6894.61	8986.47	1.35	1.03
E180T	373	8475.04	2809.15	3649.72	3.02	2.32
E180F	377	9360.74	5335.15	7183.36	1.75	1.30
T185H	389	8531.85	3515.59	6101.91	2.43	1.40
T185Q	391	9044.23	4012.93	5623.60	2.25	1.61
T185A	395	6156.97	1059.61	1315.46	5.81	4.68
T185E	388	8479.18	3892.33	5330.81	2.18	1.59
N187R	398	7593.11	2370.01	3425.18	3.20	2.22
N187M	402	8605.76	2720.28	4400.27	3.16	1.96
N187K	397	8667.36	3709.62	6374.32	2.34	1.36
R195V	411	8634.05	4960.91	7212.05	1.74	1.20
A198L	416	8795.36	4181.78	5395.22	2.10	1.63
A198M	415	8352.73	3637.79	5914.49	2.30	1.41
S210V	419	7104.17	3939.90	4626.58	1.80	1.54
Y218S	421	7740.61	4093.29	6181.92	1.89	1.25
F223E	422	9650.44	7645.34	9149.09	1.26	1.05
V227W	437	3070.92	1456.45	1695.81	2.11	1.81
L229I	441	7333.92	3268.93	5729.00	2.24	1.28
I240C	448	6170.51	2223.23	2050.31	2.78	3.01

[0994]

[0995] C. 결과: 비가역적인 hMMP-1 돌연변이체

[0996] 38개의 hMMP-1 돌연변이체는 비역적인 것으로 측정되었다. 25℃에서 활성과 비교하여 감소된, 34℃ 또는 37℃에서 상기 돌연변이체의 활성은 25℃로 낮추었을 때 여전히 감소된 채 유지되었다. 그 결과는 하기 표 33-36에 제시되어 있으며, 활성(RFUs) 및 활성 비율이 목록화되어 있다. 표 33 및 34는 각각 2시간 조건하에서 hMMP-1 비가역성 돌연변이체의 34℃ 또는 37℃에서 결과를 요약하고 있다. 표 35 및 36은 각각 하룻밤 동안 조건하에서 비가역성 hMMP-1 돌연변이체의 34℃ 또는 37℃에서 가역성 결과를 요약하고 있다. 그 결과는 모든 반응조건, 온도 및 시간에서 유사하다. 34℃ 또는 37℃에서 하룻밤 동안의 활성은 34℃ 또는 37℃에서 1시간 동안 배양 후 25℃에서 하룻밤 동안 배양했을 때 활성과 동일하거나 유사하다. 예를 들어, 34℃에서 D105R의 활성은 1407RFU이고, 34℃ 이후 25℃에서 하룻밤 동안의 활성은 1424RFU이다(하기 표 35 참조).

[0997] [표 33] 비가역성 hMMP-1 돌연변이체 (2시간, 34℃)

hMMP-1 돌연변이	서열 번호	RFU 25℃	RFU 34℃	RFU 34에서 25℃	비율 25℃/ 34℃	비율 25℃/ 34에서 25℃
L95K	328	4650.42	748.29	833.29	6.21	5.58
D105I	338	6832.34	780.32	908.39	8.76	7.52
D105L	339	4206.38	534.24	630.66	7.87	6.67
D105N	332	8920.05	918.13	1128.03	9.72	7.91
D105R	331	2821.20	722.46	843.19	3.90	3.35
D105W	337	6663.80	1690.93	2266.26	3.94	2.94
D151G	346	1264.62	589.27	664.86	2.15	1.90
F155A	348	2824.01	779.72	735.02	3.62	3.84
D156K	350	8576.47	2210.63	2318.28	3.88	3.70
D156T	352	8727.27	2679.17	2770.95	3.26	3.15
D156L	356	2916.24	576.84	655.46	5.06	4.45
D156A	357	2299.63	533.68	635.67	4.31	3.62
D156W	354	1502.86	539.74	637.12	2.78	2.36
D156V	355	1593.06	534.71	634.83	2.98	2.51
D156H	349	5387.79	698.77	784.55	7.71	6.87
D156R	351	7020.81	793.83	881.39	8.84	7.97
G159V	363	4673.44	856.78	789.92	5.45	5.92
A176F	365	1609.85	654.43	633.13	2.46	2.54
D179N	368	5660.69	644.51	644.98	8.78	8.78
D181L	382	2710.97	619.39	645.65	4.38	4.20
D181K	378	1130.63	625.01	609.58	1.81	1.85
E182T	384	3702.08	791.23	805.48	4.68	4.60
E182Q	383	1331.50	639.84	623.88	2.08	2.13
T185R	390	2637.31	1187.63	1158.47	2.22	2.28
N187F	401	3227.96	877.21	823.16	3.68	3.92
N187I	404	4218.55	849.11	869.19	4.97	4.85
G206A	418	872.27	603.01	592.13	1.45	1.47
G206S	417	932.69	492.65	507.75	1.89	1.84
V227C	433	1998.67	950.01	1115.17	2.10	1.79
V227E	430	7904.54	839.00	906.06	9.42	8.72
Q228P	439	1082.56	607.78	617.33	1.78	1.75
L229T	440	1221.05	580.15	605.83	2.10	2.02
D233E	443	2195.02	1393.95	1332.07	1.57	1.65
I234A	447	2375.42	1473.70	1456.58	1.61	1.63
I234T	446	1199.18	713.83	775.40	1.68	1.55
I234E	444	3920.02	705.86	829.15	5.55	4.73
I240S	449	3867.71	973.97	1027.84	3.97	3.76

[0998]

[0999] [표 34] 비가역성 hMMP-1 돌연변이체 (2시간, 37℃)

hMMP-1 돌연변이	서열 번호	RFU 25℃	RFU 37℃	RFU 37에서 25℃	비율 25℃/ 37℃	비율 25℃/ 37에서 25℃
L95K	328	4650.42	746.89	1092.61	6.23	4.26
D105I	338	6832.34	1110.07	1104.96	6.15	6.18
D105L	339	4206.38	607.46	624.88	6.92	6.73
D105N	332	8920.05	1727.44	1820.97	5.16	4.90
D105R	331	2821.20	813.68	846.09	3.47	3.33
D105W	337	6663.80	3081.59	3123.49	2.16	2.13
D151G	346	1264.62	616.51	628.65	2.05	2.01
F155A	348	2824.01	746.59	867.76	3.78	3.25
D156K	350	8576.47	2310.30	2080.22	3.71	4.12
D156T	352	8727.27	2752.35	2251.21	3.17	3.88
D156L	356	2916.24	688.08	652.06	4.24	4.47
D156A	357	2299.63	554.21	606.45	4.15	3.79
D156W	354	1502.86	575.12	582.43	2.61	2.58
D156V	355	1593.06	542.36	544.49	2.94	2.93
D156H	349	5387.79	819.82	881.23	6.57	6.11
D156R	351	7020.81	872.40	944.17	8.05	7.44
G159V	363	4673.44	838.46	932.14	5.57	5.01
A176F	365	1609.85	618.72	741.21	2.60	2.17
D179N	368	5660.69	656.31	636.18	8.63	8.90
D181L	382	2710.97	611.92	668.31	4.43	4.06
D181K	378	1130.63	608.68	646.77	1.86	1.75
E182T	384	3702.08	826.28	746.25	4.48	4.96
E182Q	383	1331.50	623.11	629.01	2.14	2.12
T185R	390	2637.31	1183.37	1158.87	2.23	2.28
N187F	401	3227.96	931.04	856.03	3.47	3.77
N187I	404	4218.55	887.80	879.78	4.75	4.80
G206A	418	872.27	586.57	654.37	1.49	1.33
G206S	417	932.69	463.60	552.97	2.01	1.69
V227C	433	1998.67	992.19	1130.51	2.01	1.77
V227E	430	7904.54	1015.12	1127.74	7.79	7.01
Q228P	439	1082.56	586.63	777.28	1.85	1.39
L229T	440	1221.05	564.49	747.87	2.16	1.63
D233E	443	2195.02	1454.71	1976.42	1.51	1.11
I234A	447	2375.42	1594.08	1460.23	1.49	1.63
I234T	446	1199.18	796.81	833.55	1.50	1.44
I234E	444	3920.02	923.57	867.78	4.24	4.52
I240S	449	3867.71	1575.05	1594.10	2.46	2.43

[1000]

[1001] [표 35] 비가역성 hMMP-1 돌연변이체 (하룻밤 동안, 34℃)

hMMP-1 돌연변이	서열 번호	RFU 25℃	RFU 34℃	RFU 34에서 25℃	비율 25℃/ 34℃	비율 25℃/ 34에서 25℃
L95K	328	7744.34	1803.12	1892.59	4.29	4.09
D105I	338	8394.32	1614.57	1736.52	5.20	4.83
D105L	339	6546.78	957.95	988.23	6.83	6.62
D105N	332	9119.04	1459.16	1822.40	6.25	5.00
D105R	331	5775.25	1407.06	1424.59	4.10	4.05
D105W	337	8617.36	2851.22	4709.94	3.02	1.83
D151G	346	1956.65	959.80	1013.03	2.04	1.93
F155A	348	4891.89	2016.76	1493.70	2.43	3.28
D156K	350	8696.27	3968.92	4371.25	2.19	1.99
D156T	352	8972.20	3971.43	4480.62	2.26	2.00
D156L	356	5254.55	972.64	1011.27	5.40	5.20
D156A	357	3585.37	1098.25	1057.84	3.26	3.39
D156W	354	2570.24	1091.27	1126.01	2.36	2.28
D156V	355	2208.99	954.21	954.54	2.31	2.31
D156H	349	7587.19	1451.49	1440.25	5.23	5.27
D156R	351	8622.23	1735.02	1760.60	4.97	4.90
G159V	363	6555.27	1821.53	1524.05	3.60	4.30
A176F	365	4191.69	1414.21	1181.99	2.96	3.55
D179N	368	7317.57	1504.84	1458.70	4.86	5.02
D181L	382	4534.34	1078.98	984.43	4.20	4.61
D181K	378	1869.47	946.27	841.77	1.98	2.22
E182T	384	6752.25	1483.52	1570.77	4.55	4.30
E182Q	383	2212.75	1065.07	929.49	2.08	2.38
T185R	390	6281.97	2425.71	2808.30	2.59	2.24
N187F	401	7352.85	1612.23	1533.32	4.56	4.80
N187I	404	8306.40	1459.25	1598.90	5.69	5.20
G206A	418	2492.53	1038.14	906.63	2.40	2.75
G206S	417	2845.84	908.82	816.00	3.13	3.49
V227C	433	5833.84	2207.20	2739.65	2.64	2.13
V227E	430	8630.90	2283.07	2096.30	3.78	4.12
Q228P	439	3673.33	1162.95	1213.48	3.16	3.03
L229T	440	3543.75	1103.34	1105.90	3.21	3.20
D233E	443	6694.93	2570.71	3171.20	2.60	2.11
I234A	447	6250.56	3890.90	3608.10	1.61	1.73
I234T	446	3507.08	1099.58	1194.99	3.19	2.93
I234E	444	7541.73	1365.08	1817.16	5.52	4.15
I240S	449	4376.99	2108.15	2290.56	2.08	1.91

[1002]

[1003] [표 36] 비가역성 hMMP-1 돌연변이체 (하룻밤 동안, 37℃)

hMMP-1 돌연변이	서열 번호	RFU 25℃	RFU 37℃	RFU 37에서 25℃	비율 25℃/ 37℃	비율 25℃/ 37에서 25℃
L95K	328	7744.34	1677.96	2463.18	4.62	3.14
D105I	338	8394.32	1958.96	1925.73	4.29	4.36
D105L	339	6546.78	1070.51	939.53	6.12	6.97
D105N	332	9119.04	2347.74	2813.87	3.88	3.24
D105R	331	5775.25	1499.57	1312.01	3.85	4.40
D105W	337	8617.36	4593.06	5698.08	1.88	1.51
D151G	346	1956.65	1097.68	900.59	1.78	2.17
F155A	348	4891.89	1843.31	1882.95	2.65	2.60
D156K	350	8696.27	3858.90	4126.13	2.25	2.11
D156T	352	8972.20	3854.84	3990.29	2.33	2.25
D156L	356	5254.55	1232.94	1008.08	4.26	5.21
D156A	357	3585.37	1110.73	940.62	3.23	3.81
D156W	354	2570.24	1206.22	997.15	2.13	2.58
D156V	355	2208.99	997.64	777.35	2.21	2.84
D156H	349	7587.19	1763.27	1536.01	4.30	4.94
D156R	351	8622.23	1846.71	1764.13	4.67	4.89
G159V	363	6555.27	1683.20	1842.91	3.89	3.56
A176F	365	4191.69	1336.32	1553.01	3.14	2.70
D179N	368	7317.57	1485.28	1378.59	4.93	5.31
D181L	382	4534.34	1000.80	1020.08	4.53	4.45
D181K	378	1869.47	928.55	895.45	2.01	2.09
E182T	384	6752.25	1496.55	1319.53	4.51	5.12
E182Q	383	2212.75	1035.24	916.32	2.14	2.41
T185R	390	6281.97	2300.61	2829.34	2.73	2.22
N187F	401	7352.85	1704.23	1533.08	4.31	4.80
N187I	404	8306.40	1465.77	1560.83	5.67	5.32
G206A	418	2492.53	974.96	1057.32	2.56	2.36
G206S	417	2845.84	808.42	908.44	3.52	3.13
V227C	433	5833.84	2432.82	2707.71	2.40	2.15
V227E	430	8630.90	2152.81	2615.26	4.01	3.30
Q228P	439	3673.33	1081.32	1681.57	3.40	2.18
L229T	440	3543.75	1030.05	1488.58	3.44	2.38
D233E	443	6694.93	2661.43	4531.45	2.52	1.48
I234A	447	6250.56	4043.80	3433.03	1.55	1.82
I234T	446	3507.08	1228.23	1397.18	2.86	2.51
I234E	444	7541.73	1901.96	1783.16	3.97	4.23
I240S	449	4376.99	2592.19	3417.53	1.69	1.28

[1004]

[1005] 실시예 31

[1006] 불용성 콜라겐에 대한 hMMP-1의 단백질분해 활성

[1007] 본 실시예에서, SDS-PAGE 분석을 이용하여 단백질 기질 콜라겐에 대한 hMMP-1의 콜라게나제 활성을 평가하였다. 야생형 hMMP-1은 불용성 콜라겐(α1(I) 및 α2(I) 사슬)을 4분의 3(three-quarter) 및 4분의 1(one-quarter) 길이의 소화물로 절단한다. 상기 분석에서, 플루오레세인 이소티오시아네이트(fluorescein isothiocyanate, FITC)-접합 콜라겐을 기질로써 사용하고, 반응 생성물의 SDS-PAGE에 의해 반응을 모니터링하였다. α1(I) 및 α2(I) 콜라겐 사슬의 절단으로 4분의 3 및 4분의 1 길이의 소화산물이 생성되고, 이는 SDS 폴리아크릴아마이드 겔 분리에 의해 전체 길이의 콜라겐과 구별될 수 있다. 대안적으로, 형광측정법에 의해 절단을 평가하였다. 25℃ 대 34℃ 또는 37℃에서 절단활성에 대한 돌연변이체 hMMPs의 활성을 평가하는데 유사한 분석을 사용할 수 있다.

[1008] A. SDS-PAGE 분석

[1009] 요약하면, hMMP-1(R&D 시스템스로부터 구입, #901-MP; 또는 실시예 27에서 기술된 바와 같이 정제된 BAP006_2

및 BAP006_10) 2㎍을 1mM AMPA 함유 TCNB로 희석하고, 반응온도(25℃ 또는 37℃)에서 2시간 동안 배양하였다. 본 활성화 단계는 프로펩티드를 절단하고, 성숙한 hMMP-1을 생산한다. 그다음 20㎕ TCNB내 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC) 접합 불용성 콜라겐(Anaspec #85111 또는 Sigma 콜라겐 #C4361) 6㎍을 각각의 활성화된 hMMP-1 분액에 첨가하고, 그 혼합물을 25℃ 또는 37℃에서 24시간 또는 6일 동안 배양하였다.

[1010] 불용성 콜라겐의 절단은 SDS/PAGE로 관찰하였다. 반응혼합물을 7.5% SDS 폴리아크릴아마이드 겔에서 분리하고, 쿠마시블루 염료로 염색함으로써 가시화하였다. SDS/PAGE 결과는 25℃ 또는 37℃에서 24시간 배양 후, hMMP-1이 측정된 모든 hMMP-1 단백질에 대해 α1(I) 및 α2(I) 콜라겐 사슬을 ¾ 및 ¼ 길이의 소화산물로 부분적으로 절단함을 보여준다. 25℃에서 6일 후, ¾ 및 ¼ 길이의 소화산물로의 완전한 절단이 관찰되었다. ¾ 및 ¼ 길이의 콜라겐 소화산물은 체온에서 열적으로 불안정하다.

[1011] **B. 형광측정법**

[1012] 대안적으로, 콜라게나제 활성을 형광분석을 이용하여 측정하였다. hMMP-1(R&D 시스템스로부터 구입, #901-MP; 또는 실시예 27에서 기술된 바와 같이 정제된 BAP006_2 및 BAP006_10) 5㎍을 1mM AMPA 함유 TCNB로 최종농도까지 희석하고, 37℃에서 2시간 동안 배양하였다. FITC-표지 콜라겐(Sigma #C4361 또는 엘라스틴 #CF308)에 대한 hMMP-1 활성을 Baici A 등(1980) Anal. Biochem.,108:230-232)로부터 조정된 프로토콜을 이용하여 측정하였다. 요약하면, hMMP-1을 37℃에서 144시간 동안 기질과 배양하였다. 음성대조군으로서, 기질을 완충액만으로 배양하였다. 배양후, 반응혼합물을 먼저 원심분리하여 불용성 입자를 제거하였다. 상청액의 형광을 495nm 여기/520nm 발광에서 형광 플레이트 리더기로 형광을 측정함으로써 검출하였다. 상대적 형광 유닛(RFU)을 측정하였다. 각 시료에 대하여 듀플리케이트 반응을 수행하였다.

[1013] 그 결과(하기 표 37 및 38 참조)는 야생형 hMMP-1과 불용성 콜라겐의 37℃에서 144시간 동안의 배양이 완충액 단독 대조군과 비교하여 높은 RFU값으로 지시되는 바와 같이 콜라겐의 절단을 초래하였음을 보여준다. 예를 들어, 시그마의 콜라겐의 절단에 대하여, 약 400.00의 RFU값을 가지는 완충액 단독과 비교하여, 시험된 모든 hMMPs는 약 1000.00-1200.00 사이의 RFU를 가졌다. 시그마 불용성 콜라겐의 절단에 대한 CHO-S(BAP006_2) 및 BL21 세포(BAP006_10)로부터 정제된 콜라겐의 활성은 R&D 시스템스로부터 구입한 hMMP-1과 비슷하였다. 엘라스틴 콜라겐의 절단에 대하여, BAP006_2의 활성은 약 2000.00RFU인 반면, R&D로부터 구입한 재조합 hMMP-1 및 BAP006_10의 활성은 약 3000.00RFU이었다. 완충액 단독은 약 1500.00RFU의 엘라스틴 콜라겐 절단에 대한 백그라운드 형광을 보였다.

[1014] **[표 37] 콜라겐의 절단(시그마 불용성 기질)**

[1015]

hMMP-1	37 °C	37 °C	Avg 37 °C	St Dev
R&D 시스템스	1163.17	1137.81	1150.49	17.93
완충액 단독	481.49	490.57	486.03	6.42
BAP006_2 (CHO)	1265.61	1275.17	1270.39	6.76
BAP006_10 (BL21)	1292.36	1335.14	1313.75	30.25

[1016] **[표 38] 콜라겐의 절단(엘라스틴 불용성 기질)**

[1017]

hMMP-1	37 °C	37 °C	Avg 37 °C	St Dev
R&D 시스템스	3488.224	2981.417	3235.32	357.66
완충액 단독	1312.511	1807.479	1560.00	350.00
BAP006_2 (CHO)	1729.757	2297.573	2013.67	401.51
BAP006_10 (BL21)	2669.758	3056.381	2863.07	273.38

[1018] 변경이 당 분야의 당업자에게 명확할 것이므로, 본 발명이 첨부된 청구항의 범위만으로 제한되는 것을 의도하지 않는다.

[1019] *

도면

도면1

PROPEPTIDE
BASIC REGION
CYSTEINE SWITCH
MMP1 ---FFATL---ETQEQDVDLVQKYLEKYYNLKNDGRQVEKKRNSG-FVVEKLKQMQEFFG 53
MMP8 ---FFVS-----SKEKNTKTVQDYLEKFYQLPSNQYQSTRKNGTN-VIVEKLKEMQRFFG 51
MMP13 -LFLPSGGDEDDLSEEDLQFAERYLRSYYHP-TNLAGILKENAAS-SMTERLREMQSFFG 57
MMP18 ---FFADKQ-DEPPATKEEMAENYLKRFYSLGTDGGPVGKKKHIQ-PFTEKLEQMQKFFG 55
MMP2 AP----SPIIKFPGDVAP-KTDKELAVQYLN--TFYGCPKESCNLFVLKDTLKKMQKFFG 53
MMP9 APRQRQSTIVLFPGDLRTNLTDRQLAEEYLYRYGYTRVAEMRGESKSLGPALLLLQKQLS 60
MMP3 ---YFILDGA-ARGEDTSMNLVQKYLENYYDLKKDVKQFVRRKDSG-FVVKKIREMQKFLG 55
MMP10 ---YFLSGA-AKEEDSNKDLAQQYLEKYYNLEKDVKQFRR-KDSN-LIVKKIQGMQKFLG 54
MMP11 ----------RALPPDVHHILHAERRGP---QPWHAALPSSPA 29
MMP7 ---LPLPQEAGGMSELQWEQAQDYLKRFYLYDSETK-----NAN-SLEAKLKEMQKFFG 50
MMP26 ---VEVPPA---ADHKGWDFVEGYFHQFFLTK---------KESPLLTQETQTQLLQQFH 45
MMP12 ---LPLNSS-TSLEKNNVLFGERYLEKFYGLEINKLPVTKMKYSGNLMKEKIQEMQHFLG 56
MMP19 ----------GRVLGLAEVAPVDYLSQYGYLQKPLEGSNNPKPED--ITEALRAFQEASE 48
MMP1 LKVTGKPDAETLKVMKQPRCGVPDVA--------QFVLTEGNPRWEQTHLTYRIENYTPD 105
MMP8 LNVTGKPNEETLDMMKKPRCGVPDSG---------GFMLTPGNPKWERTNLTYRIRNYTPQ 103
MMP13 LEVTGKLDDNTLDVMKKPRCGVPDVG---------EYNVFPRTLKWSKMNLTYRIVNYTPD 109
MMP18 LKVTGTLDPKTVEVMEKPRCGVYDVG---------QYSTVAKSSAWQKKDLTYRILNFTPD 107
MMP2 LPQTGDLDQNTIETMRKPRCGNPDVA---------NYNFFPRKPKWDKNQITYRIIGYTPD 105
MMP9 LPETGELDSATLKAMRTPRCGVPDLG---------RFQTFEGDLKWHHHNITYWIQNYSED 112
MMP3 LEVTGKLDSDTLEVMRKPRCGVPDVG---------HFRTFPGIPKWRKTHLTYRIVNYTPD 107
MMP10 LEVTGKLDTDTLEVMRKPRCGVPDVG---------HFSSFPGMPKWRKTHLTYRIVNYTPD 106
MMP11 PAPATQEAPRPASSLRPERCGVPDPSDGLSARNRQKRFVLSGGRWEKTDLTYRILRFPWQ 89
MMP7 LPITGMLNSRVIEIMQKPRCGVPDVA---------EYSLFPNSPKWTSKVVTYRIVSYTRD 102
MMP26 RNGTDLLDMQMHALLHQPHCGVPDGS---------DTSISPGRCKWNKHTLTYRIINYPHD 97
MMP12 LKVTGQLDTSTLEMMHAPRCGVPDVH---------HFREMPGGPVWRKHYITYRINNYTPD 108
MMP19 LPVSGQLDDATRARMRQPRCGLEDPFN---------QKTLKVLLLGRWRKKHLTFRIINLPST 102

도면2

CATALYTIC DOMAIN
MMP1 LPRADVDHAIEKAFQLWSNVTPLTFTKVSEGQADIMISFVRGDHRDNS-PFDGPGGNLAH 164
MMP8 LSEAEVERAIKDAFELWSVASPLIFTRISQGEADINIAFYQRDHGDNS-PFDGPNGILAH 162
MMP13 MTHSEVEKAFKKAFKVWSDVTPLNFTRLHDGIADIMISFGIKEHGDFY-PFDGPSGLLAH 168
MMP18 LPQADVETAIQRAFKVWSDVTPLTFTRIYNEVSDIEISFTAGDHKDNS-PFDGSGGILAH 166
MMP2 LDPETVDDAFARAFQVWSDVTPLRFSRIHDGEADIMINFGRWEHGDGY-PFDGKDGLLAH 164
MMP9 LPRAVIDDAFARAFALWSAVTPLTFTRVYSRDADIVIQFGVAEHGDGY-PFDGKDGLLAH 171
MMP3 LPKDAVDSAVEKALKVWEEVTPLTFSRLYEGEADIMISFAVREHGDFY-PFDGPGNVLAH 166
MMP10 LPRDAVDSAIEKALKVWEEVTPLTFSRLYEGEADIMISFAVKEHGDFY-SFDGPGHSLAH 165
MMP11 LVQEQVRQTMAEALKVWSDVTPLTFTEVHEGRADIMIDFARYWHGDDL-PFDGPGGILAH 148
MMP7 LPHITVDRLVSKALNMWGKEIPLHFRKVVWGTADIMIGFARGAHGDSY-PFDGPGNTLAH 161
MMP26 MKPSAVKDSIYNAVSIWSNVTPLIFQQVQNGDADIKVSFWQWAHEDGW-PFDGPGGILGH 156
MMP12 MNREDVDYAIRKAFQVWSNVTPLKFSKINTGMADILVVFARGAHGDFH-AFDGKGGILAH 167
MMP19 LPPHTARAALRQAFQDWSNVAPLTFQEVQAGAADIRLSFHGRQSSYCSNTFDGPGRVLAH 162
: . *. * ** * .: ** : * .*** . :.*
CATALYTIC DOMAIN
Ca BINDING SITE I
FIBRONECTIN TYPE II REPEATS
MMP1 AFQPGPGIGGDAHFDEDERWTN---------- 186
MMP8 AFQPGQGIGGDAHFDAEETWTN---------- 184
MMP13 AFPPGPNYGGDAHFDDDETWTS---------- 190
MMP18 AFQPGNGIGGDAHFDEDETWTK---------- 188
MMP2 AFAPGTGVGGDSHFDDDELWTLGEGQVVRVKYGNADGEYCKFPFLFNGKEYNSCTDTGRS 224
MMP9 AFFPGPGIQGDAHFDDDELWSLGKGVVVPTRFGNADGAACHFPFIFEGRSYSACTTDGRS 231
MMP3 AYAPGPGINGDAHFDDDEQWTK---------- 188
MMP10 AYPPGPGLYGDIHFDDDEKWTE---------- 187
MMP11 AFFPKTHREGDVHFDYDETWTIG---------- 171
MMP7 AFAPGTGLGGDAHFDEDERWTDG---------- 184
MMP26 AFLPNSGNPGVVHFDKNEHWSA---------- 178
MMP12 AFGPGSGIGGDAHFDEDEFWTT---------- 189
MMP19 ADIPELG---SVHFDEDEFWTEG---------- 182
* * *** * *:

도면3

CATALYTIC DOMAIN
FIBRONECTIN TYPE II REPEATS
MMP1 ----------
MMP8 ----------
MMP13 ----------
MMP18 ----------
MMP2 DGFLWCSTTYNFEKDGKYGFCPHEALFTMGGNAEGQPCKFPFRFQGTSYDSCTTEGRTDG 284
MMP9 DGLPWCSTTANYDTDDRFGFCPSERLYTQDGNADGKPCQFPFIFQGQSYSACTTDGRSDG 291
MMP3 ----------
MMP10 ----------
MMP11 ----------
MMP7 ----------
MMP26 ----------
MMP12 ----------
MMP19 ----------
CATALYTIC DOMAIN
FIBRONECTIN TYPE II REPEATS
MMP1 ----------
MMP8 ----------
MMP13 ----------
MMP18 ----------
MMP2 YRWCGTTEDYDRDKKYGFCPETAMSTVGG-NSEGAPCVFPFTFLGNKYESCTSAGRSDGK 343
MMP9 YRWCATTANYDRDKLFGFCPTRADSTVMGGNSAGELCVFPFTFLGKEYSTCTSEGRGDGR 351
MMP3 ----------
MMP10 ----------
MMP11 ----------
MMP7 ----------
MMP26 ----------
MMP12 ----------
MMP19 ----------

도면4

CATALYTIC DOMAIN
ZINC BINDING SITE
Ca BINDING SITE II
LINKER REGION
MMP1
MMP8
MMP13
MMP18
MMP2
MMP9
MMP3
MMP10
MMP11
MMP7
MMP26
MMP12
MMP19

도면5

도면6

HEMOPEXIN DOMAIN 3
HEMOPEXIN DOMAIN 4
MMP1 GFPRTVKHIDAALSEENTGKTYFFVANKYWRYDEYKRSMDPGYPKMIAHDFPGIGHKVDA 409
MMP8 GFPSSVQAIDAAVFYR--SKTYFFVNDQFWRYDNQRQFMEPGYPKSISGAFPGIESKVDA 406
MMP13 GLPKEVKKISAAVHFEDTGKTLLFSGNQVWRYDDTNHIMDKDYPRLIEEDFPGIGDKVDA 414
MMP18 GFPKTVKRIDAAVHIEQLGKTYFFAAKKYWSYDEDKKQMDKGFPKQISNDFPGIPDKIDA 412
MMP2 GLPPDVQRVDAAFNWSKNKKTYIFAGDKFWRYNEVKKKMDPGFPKLIADAWNAIPDNLDA 590
MMP9 GLGADVAQVTGALRSGRGK-MLLFSGRRLWRFDVKAQMVDPRSASEVDRMFPGVP--LDT 642
MMP3 GFPPTVRKIDAAISDKEKNKTYFFVEDKYWRFDEKRNSMEPGFPKQIAEDFPGIDSKIDA 422
MMP10 GFPPTIRKIDAAVSDKEKKKTYFFAADKYWRFDENSQSMEQGFPRLIADDFPGVEPKVDA 421
MMP11 -GLVRFPVHAALVWGPEKNKIYFFRGRDYWRFHPSTRRVDSPVPRRAT-DWRGVPSEIDA 407
MMP7 ---------- 642
MMP26 ---------- 422
MMP12 GFPNFVKKIDAAVFNPRFYRTYFFVDNQYWRYDERRQMMDPGYPKLITKNFQGIGPKIDA 415
MMP19 ---VEPNLDAALYWPLNQKVFLFKGSGYWQWDELARTDFSSYPKPIKGLFTGVPNQPSA 414
MMP1 VFMKDG--FFYFFHGTRQYKFDPKT--KRILTLQKAN-SWFNCRKN---------- 450
MMP8 VFQQEH--FFHVFSGPRYYAFDLIA--QRVTRVARGN-KWLNCRYG---------- 447
MMP13 VYEKNG--YIYFFNGPIQFEYSIWS--NRIVRVMPAN-SILWC---------- 452
MMP18 AFYYRG--RLYFFIGRSQFEYNINS--KRIVQVLRSN-SWLGC---------- 450
MMP2 VVDLQGGGHSYFFKGAYYLKLENQS-LKSV-KFGSIKSDWLGC---------- 631
MMP9 HDVFQYREKAYFCQDRFYWRVSSRSELNQVDQVGYVTYDILQCPED---------- 688
MMP3 VFEEFG--FFYFFTGSSQLEFDPNA--KKVTHTLKSN-SWLNC---------- 460
MMP10 VLQAFG--FFYFFSGSSQFEFDPNA--RMVTHILKSN-SWLHC---------- 459
MMP11 AFQDADG-YAYFLRGRLYWKFDPVKVKALEGFPRLVGPDFFGCAEPANTFL---------- 457
MMP7 ---------- 642
MMP26 ---------- 422
MMP12 VFYSKNK-YYYFFQGSNQFEYDFLL--QRITKTLKSN-SWFGC---------- 454
MMP19 AMSWQDG-RVYFFKGKVYWRLNQQLR-VEKGYPRNISHNWMHCRPRTIDTTPSGGNTTPS 472

도면7

MMP1
MMP8
MMP13
MMP18
MMP2
MMP9
MMP3
MMP10
MMP11
MMP7
MMP26
MMP12
MMP19
GTGITLDTTLSATETTFEY
491

도면8

MMP1 ----------FVLTEGNPRWEQTHLTYRIENYTPD 105
MMP8 ----------LTPGNPKWERTNLTYRIRNYTPQ 103
MMP13 ----------YNVFPRTLKWSKMNLTYRIVNYTPD 109
MMP18 ----------YSTVAKSSAWQKKDLTYRILNFTPD 107
MMP2 ----------YNFFPRKPKWDKNQITYRIIGYTPD 105
MMP9 ----------FQTFEGDLKWHHHNITYWIQNYSED 112
MMP3 ----------FRTFPGIPKWRKTHLTYRIVNYTPD 107
MMP10 ----------FSSFPGMPKWRKTHLTYRIVNYTPD 106
MMP11 ----------FVLSGGRWEKTDLTYRILRFPWQ 89
MMP7 ----------YSLFPNSPKWTSKVVTYRIVSYTRD 102
MMP26 ----------TSISPGRCKWNKHTLTYRIINYPHD 97
MMP12 ----------FREMPGGPVWRKHVITYRINNYTPD 108
MMP19 ----------YLLLGRWRKKHLTFRILNLPST 102
MMP1 LFRADVDHAIEKAFQLWSNVTPLTFTKVSEGQADIMISFVRGDHRDNS-PFDGPGGNLAH 164
MMP8 LSEAEVERAIKDAFELWSVASPLIFTRISQGEADININIAFYQRDHGDNS-PFDGPNGILAH 162
MMP13 MTHSEVEKAFKKAFKVWSDVTPLNFTRLHDGIADIMISFGIKEHGDFY-PFDGPSGLLAH 168
MMP18 LPQADVETAIQRAFKVWSDVTPLTFTRIYNEVSDIEISFTAGDHKDNS-PFDGSGGILAH 166
MMP2 LDPETVDDAFARAFQVWSDVTPLRFSRIHDGEADIMINFGRWEHGDGY-PFDGKDGLLAH 164
MMP9 LFRAVIDDAFARAFALWSAVTPLTFTRVYSRDADIVIQFGVAEHGDGY-PFDGKDGLLAH 171
MMP3 LPKDAVDSAVEKALKVWEEVTPLTFSRLYEGEADIMISFAVREHGDFY-PFDGPGNVLAH 166
MMP10 LFRDAVDSAIEKALKVWEEVTPLTFSRLYEGEADIMISFAVKEHGDFY-SFDGPGHSLAH 165
MMP11 LVQEQVRQTMAEALKVWSDVTPLTFTEVHEGRADIMIDFARYWHGDDL-PFDGPGGILAH 148
MMP7 LPHITVDRLVSKALNMWGKEIPLHFRKVVWGTADIMIGFARGAHGDSY-PFDGPGNTLAH 161
MMP26 MKPSAVKDSIYNAVSIWSNVTPLIFQQVQNGDADIKVSFWQWAHEDGW-PFDGPGGILGH 156
MMP12 MNREDVDYAIRKAFQVWSNVTPLKFSKINTGMADILVVFARGAHGDFH-AFDGKGGILAH 167
MMP19 LPPHTARAALRQAFQDWSNVAPLTFQEVQAGAADIRLSFHGRQSSYCSNTFDGPGRVLAH 162

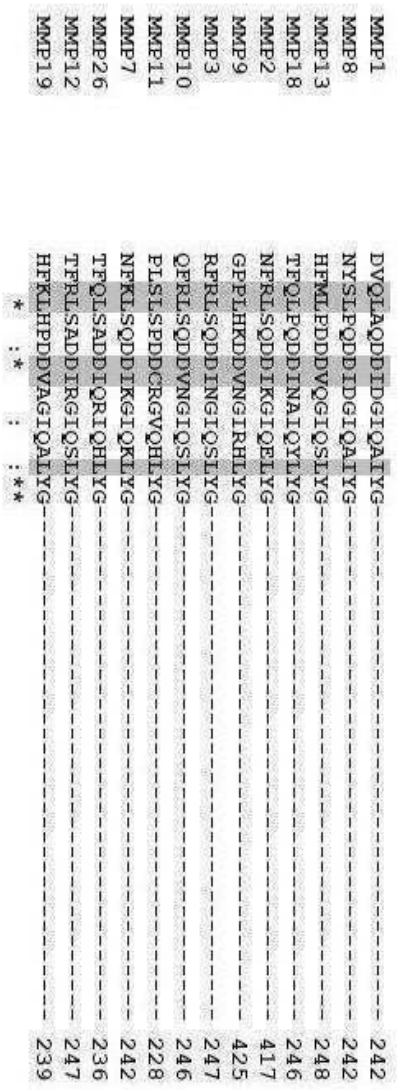
도면9

MMP1 AFQPGPGIGGDAHFDEDERWTN---------- 186
MMP8 AFQPGQGIGGDAHFDAEETWTN---------- 184
MMP13 AFPPGPNYGGDAHFDDDETWTS---------- 190
MMP18 AFQPGNGIGGDAHFDEDETWTK---------- 188
MMP2 AFAPGTGVGGDSHFDDDELWTLGEGQVVRVKYGNADGEYCKPPFLPNGKEYNSCTDTGRS 224
MMP9 AFPPGPGIQGDAHFDDDELWSLGKGVVVPTRFGNADGAACHFPFIFEGRSYSACTTDGRS 231
MMP3 AYAPGPGINGDAHFDDDEQWTK---------- 188
MMP10 AYPPGPGLYGDIHFDDDEKWTE---------- 187
MMP11 AFFPKTHREGDVHFDYDETWTIG---------- 171
MMP7 AFAPGTGLGGDAHFDEDERWTDG---------- 184
MMP26 AFLPNSGNPGVVHFDKNEHWSA---------- 178
MMP12 AFGPGSGIGGDAHFDEDEFWTT---------- 189
MMP19 ADIPELG--SVHFDEDEFWTEG---------- 182
* * *** * *:
MMP1 ---------- 186
MMP8 ---------- 184
MMP13 ---------- 190
MMP18 ---------- 188
MMP2 DGFLWCSTTYNFEKDGKYGFCPHEALFTMGGNAEGQPCKFPFRFQGTSYDSCTTEGRTDG 284
MMP9 DGLPWCSTTANYDTDDRFGFCPSERLYTQDGNADGKPCQFPFIFQGQSYSACTTDGRSDG 291
MMP3 ---------- 188
MMP10 ---------- 187
MMP11 ---------- 171
MMP7 ---------- 184
MMP26 ---------- 178
MMP12 ---------- 189
MMP19 ---------- 182

도면10

MMP1 ---------- 0
MMP8 ---------- 0
MMP13 ---------- 0
MMP18 ---------- 0
MMP2 YRWCGTTEDYDRDKKYGFCPETAMSTVGG-NSEGAPCVFPFTFLGNKYESCTSAGRSDGK 343
MMP9 YRWCATTANYDRDKLFGFCPTRADSTVMGGNSAGELCVFPFTFLGKEYSTCTSEGRGDGR 351
MMP3 ---------- 0
MMP10 ---------- 0
MMP11 ---------- 0
MMP7 ---------- 0
MMP26 ---------- 0
MMP12 ---------- 0
MMP19 ---------- 0
MMP1 ----------NFREYNLHRVAAHELGHSLGLSHSTDIGALMYPSYT-F--SG 225
MMP8 ----------TSANTNLFLVAAHEFGHSLGLAHSSDPGALMYPNYA-FRETS 225
MMP13 ----------SSKGYNLFLVAAHEFGHSLGLDHSKDPGALMFPIYT-YTGKS 231
MMP18 ----------TSEIYNLFLVAAHEFGHSLGLSHSTDQGALMYPTYS-NTDPK 229
MMP2 MWCATTANYDDDRKWGFCPDQGYSLFLVAAHEFGHAMGLEHSQDPGALMAPIYT-Y--TK 400
MMP9 LWCATTSNFDSDKKWGFCPDQGYSLFLVAAHEFGHAIGLDHSSVPEALMYPMYR-FT--E 408
MMP3 ----------DTTGTNLFLVAAHEIGHSLGLFHSANTEALMYPLYHSLTDLT 230
MMP10 ----------DASGTNLFLVAAHELGHSLGLFHSANTEALMYPLYNSFTELA 229
MMP11 ----------DDQGTDLLQVAAHEFGHVLGLQHTTAAKALMSAFYT-F--RY 210
MMP7 ----------SSLGINPLYAATHELGHSLGMGHSSDPNAVMYPTYG-NGDPQ 225
MMP26 ----------SDTGYNLFLVATHEIGHSLGLQHSGNQSSIMYPTYW-YHDPR 219
MMP12 ----------HSGGTNLFLTAVHEIGHSLGLGHSSDPKAVMFPTYK-YVDIN 230
MMP19 ----------TYRGVNLRIAAHEVGHALGLGHSRYSQALMAPVYEGY--RP 222
. : * .** :*: * ::* . *

도면11



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Halozyme Inc.

<120> In Vivo Temporal Control of Activatable Matrix-Degrading Enzymes

<130> P10-059-INP-KNL

<140> PCT/US2009/001486

<141> 2009-03-06

<150> US 61/127,725

<151> 2008-05-14

<150> US 61/068,667

<151> 2008-03-06

<160> 537

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 220

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Cathepsin L mature

<220>

<223> cathepsin L1 heavy chain 1-175

<220>

<223> cathepsin L1 light chain 179-220

<400> 1

Ala Pro Arg Ser Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Tyr Val Thr Pro Val
1 5 10 15

Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Thr Gly
20 25 30

Ala Leu Glu Gly Gln Met Phe Arg Lys Thr Gly Arg Leu Ile Ser Leu
35 40 45

Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Gly Pro Gln Gly Asn Glu Gly
50 55 60

Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Val Gln Asp Asn
65 70 75 80

Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Glu Ala Thr Glu Glu
85 90 95

Ser Cys Lys Tyr Asn Pro Lys Tyr Ser Val Ala Asn Asp Thr Gly Phe
100 105 110

Val Asp Ile Pro Lys Gln Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala Thr
115 120 125

Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Glu Ser Phe Leu

130 135 140

Phe Tyr Lys Glu Gly Ile Tyr Phe Glu Pro Asp Cys Ser Ser Glu Asp

145 150 155 160

Met Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Ser Thr Glu

165 170 175

Ser Asp Asn Asn Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly Glu Glu

180 185 190

Trp Gly Met Gly Gly Tyr Val Lys Met Ala Lys Asp Arg Arg Asn His

195 200 205

Cys Gly Ile Ala Ser Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val

210 215 220

<210> 2

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> kappa IgG heterologous signal sequence

<400> 2

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Gly

20

<210> 3

<211> 1032

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Optimized synthetic Cat-L construct with heterologous signal sequence and Nhe1 and BamHI restriction sites

<400> 3

gctagcatgg acatgcgcgt acctgctcag ttgttggggc tcttgctgct gtggttgccc 60

ggggcacgtg ggactctgac cttcgaccat tcactggagg cccagtggac taagtggaag 120

gctatgcata atcgacttta cggcatgaac gaggagggtt ggcggcgggc tgtgtgggag 180

aagaatatga aaatgatcga actgcataac caggaataca gagagggcaa gcacagtttt 240

accatggcaa tgaatgcatt tggggacatg actagcgagg aatttcggca agtgatgaat 300

ggtttccaga atcgcaagcc aagaaaaggg aaggtcttcc aggagcccct cttctacgag 360

gcccctcgta gtgtcgactg gcgggagaaa ggctacgtga caccagtcaa aaaccagggc 420

caatgcggct cctgctgggc attttctgcc accggtgctc tggaaggaca aatgttcagg 480

aagactggcc gtctcatctc cttgtccgaa cagaacctgg tggactgctc cgggccacag 540

gggaatgagg ggtgcaacgg ggggcttatg gactacgcct tccagtacgt gcaggataat 600

gggggtctcg attccgagga atcctacccc tacgaagcaa ctgaggaatc ttgcaagtat 660

aaccctaagt attccgtggc aaatgatact ggcttcgtgg atatccctaa acaggaaaag 720

gccctcatga aggccgtagc caccgtgggc cccatctctg tcgcaattga cgctggtcac 780

gagtctttcc tcttctataa ggaaggtata tactttgaac ccgattgcag cagtgaggac 840

atggatcatg gcgtactcgt cgtcgggtat ggttttgaga gtaccgaatc agataataat 900

aaatattggc tggtgaaaaa cagctggggt gaggagtggg gtatgggtgg ctacgtcaag 960

atggccaagg accgtaggaa ccattgtggt atcgcatctg ctgcatctta tcccactgtg 1020

taatagggat cc 1032

<210> 4

<211> 338

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Optimized synthetic Cat-L construct with

heterologous signal sequence

<400> 4

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Gly Thr Leu Thr Phe Asp His Ser Leu Glu Ala
20 25 30

Gln Trp Thr Lys Trp Lys Ala Met His Asn Arg Leu Tyr Gly Met Asn
35 40 45

Glu Glu Gly Trp Arg Arg Ala Val Trp Glu Lys Asn Met Lys Met Ile

50 55 60

Glu Leu His Asn Gln Glu Tyr Arg Glu Gly Lys His Ser Phe Thr Met

65 70 75 80

Ala Met Asn Ala Phe Gly Asp Met Thr Ser Glu Glu Phe Arg Gln Val

85 90 95

Met Asn Gly Phe Gln Asn Arg Lys Pro Arg Lys Gly Lys Val Phe Gln

100 105 110

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

115 120 125

Gly Tyr Val Thr Pro Val Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp

130 135 140

Ala Phe Ser Ala Thr Gly Ala Leu Glu Gly Gln Met Phe Arg Lys Thr

145 150 155 160

Gly Arg Leu Ile Ser Leu Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Gly

165 170 175

Pro Gln Gly Asn Glu Gly Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Tyr Ala Phe

180 185 190

Gln Tyr Val Gln Asp Asn Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro

195 200 205

Tyr Glu Ala Thr Glu Glu Ser Cys Lys Tyr Asn Pro Lys Tyr Ser Val

210 215 220

Ala Asn Asp Thr Gly Phe Val Asp Ile Pro Lys Gln Glu Lys Ala Leu

225 230 235 240

Met Lys Ala Val Ala Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala

245 250 255

Gly His Glu Ser Phe Leu Phe Tyr Lys Glu Gly Ile Tyr Phe Glu Pro

260 265 270

Asp Cys Ser Ser Glu Asp Met Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr

275 280 285

Gly Phe Glu Ser Thr Glu Ser Asp Asn Asn Lys Tyr Trp Leu Val Lys

290 295 300

Asn Ser Trp Gly Glu Glu Trp Gly Met Gly Gly Tyr Val Lys Met Ala

305 310 315 320

Lys Asp Arg Arg Asn His Cys Gly Ile Ala Ser Ala Ala Ser Tyr Pro

325 330 335

Thr Val

<210> 5

<211> 6201

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> synthetic Cat-L HZ24 expression vector with heterologous signal sequence

<400> 5

tcaatattgg ccattagcca tattattcat tggttatata gcataaatca atattggcta 60

ttggccattg catacgttgt atctatatca taatatgtac atttatattg gctcatgtcc 120

aatatgaccg ccatgttggc attgattatt gactagttat taatagtaat caattacggg 180

gtcattagtt catagcccat atatggagtt ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc 240

gcctggctga ccgcccaacg acccccgccc attgacgtca ataatgacgt atgttcccat 300

agtaacgcca atagggactt tccattgacg tcaatgggtg gagtatttac ggtaaactgc 360

ccacttggca gtacatcaag tgtatcatat gccaagtccg ccccctattg acgtcaatga 420

cggtaaatgg cccgcctggc attatgccca gtacatgacc ttacgggact ttcctacttg 480

gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat taccatggtg atgcggtttt ggcagtacac 540

caatgggcgt ggatagcggt ttgactcacg gggatttcca agtctccacc ccattgacgt 600

caatgggagt ttgttttggc accaaaatca acgggacttt ccaaaatgtc gtaataaccc 660

cgccccgttg acgcaaatgg gcggtaggcg tgtacggtgg gaggtctata taagcagagc 720

tcgtttagtg aaccgtcaga tcactagaag ctttattgcg gtagtttatc acagttaaat 780

tgctaacgca gtcagtgctt ctgacacaac agtctcgaac ttaagctgca gaagttggtc 840

gtgaggcact gggcaggtaa gtatcaaggt tacaagacag gtttaaggag accaatagaa 900

actgggcttg tcgagacaga gaagactctt gcgtttctga taggcaccta ttggtcttac 960

tgacatccac tttgcctttc tctccacagg tgtccactcc cagttcaatt acagctctta 1020

aggctagagt acttaatacg actcactata ggctagcatg gacatgcgcg tacctgctca 1080

gttgttgggg ctcttgctgc tgtggttgcc cggggcacgt gggactctga ccttcgacca 1140

ttcactggag gcccagtgga ctaagtggaa ggctatgcat aatcgacttt acggcatgaa 1200

cgaggagggt tggcggcggg ctgtgtggga gaagaatatg aaaatgatcg aactgcataa 1260

ccaggaatac agagagggca agcacagttt taccatggca atgaatgcat ttggggacat 1320

gactagcgag gaatttcggc aagtgatgaa tggtttccag aatcgcaagc caagaaaagg 1380

gaaggtcttc caggagcccc tcttctacga ggcccctcgt agtgtcgact ggcgggagaa 1440

aggctacgtg acaccagtca aaaaccaggg ccaatgcggc tcctgctggg cattttctgc 1500

caccggtgct ctggaaggac aaatgttcag gaagactggc cgtctcatct ccttgtccga 1560

acagaacctg gtggactgct ccgggccaca ggggaatgag gggtgcaacg gggggcttat 1620

ggactacgcc ttccagtacg tgcaggataa tgggggtctc gattccgagg aatcctaccc 1680

ctacgaagca actgaggaat cttgcaagta taaccctaag tattccgtgg caaatgatac 1740

tggcttcgtg gatatcccta aacaggaaaa ggccctcatg aaggccgtag ccaccgtggg 1800

ccccatctct gtcgcaattg acgctggtca cgagtctttc ctcttctata aggaaggtat 1860

atactttgaa cccgattgca gcagtgagga catggatcat ggcgtactcg tcgtcgggta 1920

tggttttgag agtaccgaat cagataataa taaatattgg ctggtgaaaa acagctgggg 1980

tgaggagtgg ggtatgggtg gctacgtcaa gatggccaag gaccgtagga accattgtgg 2040

tatcgcatct gctgcatctt atcccactgt gtaataggga tccatagcta acgcccctct 2100

ccctcccccc cccctaacgt tactggccga agccgcttgg aataaggccg gtgtgcgttt 2160

gtctatatgt tattttccac catattgccg tcttttggca atgtgagggc ccggaaacct 2220

ggccctgtct tcttgacgag cattcctagg ggtctttccc ctctcgccaa aggaatgcaa 2280

ggtctgttga atgtcgtgaa ggaagcagtt cctctggaag cttcttgaag acaaacaacg 2340

tctgtagcga ccctttgcag gcagcggaac cccccacctg gcgacaggtg cctctgcggc 2400

caaaagccac gtgtataaga tacacctgca aaggcggcac aaccccagtg ccacgttgtg 2460

agttggatag ttgtggaaag agtcaaatgg ctctcctcaa gcgtattcaa caaggggctg 2520

aaggatgccc agaaggtacc ccattgtatg ggatctgatc tggggcctcg gtgcacatgc 2580

tttacatgtg tttagtcgag gttaaaaaaa cgtctaggcc ccccgaacca cggggacgtg 2640

gttttccttt gaaaaacacg atgataagct tgccacaacc cacagcggcc gctgccatca 2700

tggttcgacc attgaactgc atcgtcgccg tgtcccaaaa tatggggatt ggcaagaacg 2760

gagacctacc ctggcctccg ctcaggaacg agttcaagta cttccaaaga atgaccacaa 2820

cctcttcagt ggaaggtaaa cagaatctgg tgattatggg taggaaaacc tggttctcca 2880

ttcctgagaa gaatcgacct ttaaaggaca gaattaatat agttctcagt agagaactca 2940

aagaaccacc acgaggagct cattttcttg ccaaaagttt ggatgatgcc ttaagactta 3000

ttgaacaacc ggaattggca agtaaagtag acatggtttg gatagtcgga ggcagttctg 3060

tttaccagga agccatgaat caaccaggcc acctcagact ctttgtgaca aggatcatgc 3120

aggaatttga aagtgacacg tttttcccag aaattgattt ggggaaatat aaacttctcc 3180

cagaataccc aggcgtcctc tctgaggtcc aggaggaaaa aggcatcaag tataagtttg 3240

aagtctacga gaagaaagac taaacgcgtg gtacctctag agtcgacctg ggcggccgct 3300

tcgagcagac atgataagat acattgatga gtttggacaa accacaacta gaatgcagtg 3360

aaaaaaatgc tttatttgtg aaatttgtga tgctattgct ttatttgtaa ccattataag 3420

ctgcaataaa caagttaaca acaacaattg cattcatttt atgtttcagg ttcaggggga 3480

gatgtgggag gtttttttaaa gcaagtaaaa cctctacaaa tgtggtaaaa tcgataagta 3540

tccgggctgg cgtaatagcg aagaggcccg caccgatcgc ccttcccaac agttgcgcag 3600

cctgaatggc gaatggacgc gccctgtagc ggcgcattaa gcgcggcggg tgtggtggtt 3660

acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt cgctttcttc 3720

ccttcctttc tcgccacgtt cgccggcttt ccccgtcaag ctctaaatcg ggggctccct 3780

ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac ctcgacccca aaaaacttga ttagggtgat 3840

ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag acggtttttc gccctttgac gttggagtcc 3900

acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaaccc tatctcggtc 3960

tattcttttg atttataagg gattttgccg atttcggcct attggttaaa aaatgagctg 4020

atttaacaaa aatttaacgc gaattttaac aaaatattaa cgcttacaat ttcctgatgc 4080

ggtattttct ccttacgcat ctgtgcggta tttcacaccg catatggtgc actctcagta 4140

caatctgctc tgatgccgca tagttaagcc agccccgaca cccgccaaca cccgctgacg 4200

cgccctgacg ggcttgtctg ctcccggcat ccgcttacag acaagctgtg accgtctccg 4260

ggagctgcat gtgtcagagg ttttcaccgt catcaccgaa acgcgcgaga cgaaagggcc 4320

tcgtgatacg cctatttta taggttaatg tcatgataat aatggtttct tagacgtcag 4380

gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc taaatacatt 4440

caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat gcttcaataa tattgaaaaa 4500

ggaagagtat gagtattcaa catttccgtg tcgcccttat tccctttttt gcggcatttt 4560

gccttcctgt ttttgctcac ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt 4620

tgggtgcacg agtgggttac atcgaactgg atctcaacag cggtaagatc cttgagagtt 4680

ttcgccccga agaacgtttt ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcgg 4740

tattatcccg tattgacgcc gggcaagagc aactcggtcg ccgcatacac tattctcaga 4800

atgacttggt tgagtactca ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa 4860

gagaattatg cagtgctgcc ataaccatga gtgataacac tgcggccaac ttacttctga 4920

caacgatcgg aggaccgaag gagctaaccg ctttttttgca caacatgggg gatcatgtaa 4980

ctcgccttga tcgttgggaa ccggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca 5040

ccacgatgcc tgtagcaatg gcaacaacgt tgcgcaaact attaactggc gaactactta 5100

ctctagcttc ccggcaacaa ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt gcaggaccac 5160

ttctgcgctc ggcccttccg gctggctggt ttattgctga taaatctgga gccggtgagc 5220

gtgggtctcg cggtatcatt gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag 5280

ttatctacac gacggggagt caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgctgaga 5340

taggtgcctc actgattaag cattggtaac tgtcagacca agtttactca tatatacttt 5400

agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata 5460

atctcatgac caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gaccccgtag 5520

aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt ttttttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa 5580

caaaaaaacc accgctacca gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta ccaactcttt 5640

ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgttctt ctagtgtagc 5700

cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatacctc gctctgctaa 5760

tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa 5820

gacgatagtt accggataag gcgcagcggt cgggctgaac gggggggttcg tgcacacagc 5880

ccagcttgga gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa 5940

gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggtcggaa 6000

caggagagcg cacgagggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg 6060

ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg gggcggagcc 6120

tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc tggccttttg 6180

ctcacatggc tcgacagatc t 6201

<210> 6

<211> 1068

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Optimized synthetic Cat-L His construct with

heterologous signal sequence and restriction sites

<400> 6

gctagcatgg acatgcgtgt acctgctcag ctgctgggcc tgttgctctt gtggcttccc 60

ggagcccggg gaaccctgac attcgatcac tctctggagg cccagtggac aaaatggaag 120

gctatgcaca ataggctcta cgggatgaat gaggaaggct ggagaagggc cgtttgggag 180

aagaatatga aaatgattga gctgcacaac caggagtacc gagagggaaa gcattccttt 240

accatggcaa tgaatgcctt tggggacatg acatcagagg agtttcggca ggtgatgaac 300

ggatttcaga atagaaagcc ccgaaaaggc aaagtgttcc aagagcccct cttttacgag 360

gccccacgct ccgtcgactg gcgtgaaaaa gggtatgtaa ctcccgtcaa aaaccaggga 420

cagtgcggca gttgttgggc cttttctgct accggggcat tggagggcca gatgttcagg 480

aagaccggac gtcttatctc cctttcagaa cagaacctgg tcgactgtag cggaccccag 540

ggaaacgagg ggtgcaatgg agggctcatg gactatgcat ttcagtacgt gcaggacaat 600

ggaggcctgg attcagagga atcctaccct tacgaggcta cagaagaaag ctgcaagtat 660

aaccctaagt acagcgtcgc caacgacacc gggtttgtcg atattccaaa gcaggagaag 720

gccctgatga aagcagttgc caccgtgggc cccatctcag tcgcaattga tgccggccac 780

gagtcttttc tgttttataa agaaggtatt tactttgagc ccgattgcag ctctgaagac 840

atggatcacg gagtgttggt tgtaggctac ggcttcgagt ccaccgagtc agacaacaat 900

aaatactggt tggtgaaaaa ctcctggggg gaggagtggg gcatgggcgg atacgtgaag 960

atggccaaag acagaaggaa tcactgtgga atcgcatctg ctgccagcta tccaactgta 1020

ggaggaggcg gttcaggtca ccaccaccat caccactagt gaggatcc 1068

<210> 7

<211> 350

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Optimized synthetic Cat-L-His construct with

heterologous signal sequence

<400> 7

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Gly Thr Leu Thr Phe Asp His Ser Leu Glu Ala
20 25 30
Gln Trp Thr Lys Trp Lys Ala Met His Asn Arg Leu Tyr Gly Met Asn
35 40 45
Glu Glu Gly Trp Arg Arg Ala Val Trp Glu Lys Asn Met Lys Met Ile
50 55 60
Glu Leu His Asn Gln Glu Tyr Arg Glu Gly Lys His Ser Phe Thr Met
65 70 75 80

Ala Met Asn Ala Phe Gly Asp Met Thr Ser Glu Glu Phe Arg Gln Val
85 90 95
Met Asn Gly Phe Gln Asn Arg Lys Pro Arg Lys Gly Lys Val Phe Gln
100 105 110
Glu Pro Leu Phe Tyr Glu Ala Pro Arg Ser Val Asp Trp Arg Glu Lys
115 120 125
Gly Tyr Val Thr Pro Val Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp
130 135 140

Ala Phe Ser Ala Thr Gly Ala Leu Glu Gly Gln Met Phe Arg Lys Thr
145 150 155 160
Gly Arg Leu Ile Ser Leu Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Gly
165 170 175
Pro Gln Gly Asn Glu Gly Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Tyr Ala Phe
180 185 190
Gln Tyr Val Gln Asp Asn Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro
195 200 205

Tyr Glu Ala Thr Glu Glu Ser Cys Lys Tyr Asn Pro Lys Tyr Ser Val
210 215 220
Ala Asn Asp Thr Gly Phe Val Asp Ile Pro Lys Gln Glu Lys Ala Leu
225 230 235 240
Met Lys Ala Val Ala Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala
245 250 255

Gly His Glu Ser Phe Leu Phe Tyr Lys Glu Gly Ile Tyr Phe Glu Pro
260 265 270

Asp Cys Ser Ser Glu Asp Met Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr
275 280 285
Gly Phe Glu Ser Thr Glu Ser Asp Asn Asn Lys Tyr Trp Leu Val Lys
290 295 300
Asn Ser Trp Gly Glu Glu Trp Gly Met Gly Gly Tyr Val Lys Met Ala
305 310 315 320
Lys Asp Arg Arg Asn His Cys Gly Ile Ala Ser Ala Ala Ser Tyr Pro
325 330 335

Thr Val Gly Gly Gly Gly Ser Gly His His His His His His
340 345 350

<210> 8

<211> 6237

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Cat-L-His expression vector with
heterologous signal sequence

<400> 8

tcaatattgg ccattagcca tattattcat tggttatata gcataaatca atattggcta 60
ttggccattg catacgttgt atctatatca taatatgtac atttatattg gctcatgtcc 120
aatatgaccg ccatgttggc attgattatt gactagttat taatagtaat caattacggg 180

gtcattagtt catagcccat atatggagtt ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc 240
gcctggctga ccgcccaacg acccccgccc attgacgtca ataatgacgt atgttcccat 300
agtaacgcca atagggactt tccattgacg tcaatgggtg gagtatttac ggtaaactgc 360
ccacttggca gtacatcaag tgtatcatat gccaagtccg ccccctattg acgtcaatga 420
cggtaaatgg cccgcctggc attatgccca gtacatgacc ttacgggact ttcctacttg 480
gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat taccatggtg atgcggtttt ggcagtacac 540
caatgggcgt ggatagcggt ttgactcacg gggatttcca agtctccacc ccattgacgt 600

caatgggagt ttgttttggc accaaaatca acgggacttt ccaaaatgtc gtaataaccc 660

cgccccgttg acgcaaatgg gcggtaggcg tgtacggtgg gaggtctata taagcagagc 720
tcgtttagtg aaccgtcaga tcactagaag ctttattgcg gtagtttatc acagttaaat 780
tgctaacgca gtcagtgctt ctgacacaac agtctcgaac ttaagctgca gaagttggtc 840
gtgaggcact gggcaggtaa gtatcaaggt tacaagacag gtttaaggag accaatagaa 900
actgggcttg tcgagacaga gaagactctt gcgtttctga taggcaccta ttggtcttac 960
tgacatccac tttgcctttc tctccacagg tgtccactcc cagttcaatt acagctctta 1020
aggctagagt acttaatacg actcactata ggctagcatg gacatgcgtg tacctgctca 1080
gctgctgggc ctgttgctct tgtggcttcc cggagcccgg ggaaccctga cattcgatca 1140

ctctctggag gcccagtgga caaaatggaa ggctatgcac aataggctct acgggatgaa 1200
tgaggaaggc tggagaaggg ccgtttggga gaagaatatg aaaatgattg agctgcacaa 1260
ccaggagtac cgagagggaa agcattcctt taccatggca atgaatgcct ttggggacat 1320
gacatcagag gagtttcggc aggtgatgaa cggatttcag aatagaaagc cccgaaaagg 1380
caaagtgttc caagagcccc tcttttacga ggccccacgc tccgtcgact ggcgtgaaaa 1440
agggtatgta actcccgtca aaaaccaggg acagtgcggc agttgttggg ccttttctgc 1500
taccggggca ttggagggcc agatgttcag gaagaccgga cgtcttatct ccctttcaga 1560
acagaacctg gtcgactgta gcggacccca gggaaacgag gggtgcaatg gagggctcat 1620

ggactatgca tttcagtacg tgcaggacaa tggaggcctg gattcagagg aatcctaccc 1680
ttacgaggct acagaagaaa gctgcaagta taaccctaag tacagcgtcg ccaacgacac 1740
cgggtttgtc gatattccaa agcaggagaa ggccctgatg aaagcagttg ccaccgtggg 1800
ccccatctca gtcgcaattg atgccggcca cgagtctttt ctgttttata aagaaggtat 1860
ttactttgag cccgattgca gctctgaaga catggatcac ggagtgttgg ttgtaggcta 1920
cggcttcgag tccaccgagt cagacaacaa taaatactgg ttggtgaaaa actcctgggg 1980
ggaggagtgg ggcatgggcg gatacgtgaa gatggccaaa gacagaagga atcactgtgg 2040
aatcgcatct gctgccagct atccaactgt aggaggaggc ggttcaggtc accaccacca 2100

tcaccactag tgaggatcca tagctaacgc ccctctccct ccccccccc taacgttact 2160
ggccgaagcc gcttggaata aggccggtgt gcgtttgtct atatgttatt ttccaccata 2220
ttgccgtctt ttggcaatgt gagggcccgg aaacctggcc ctgtcttctt gacgagcatt 2280
cctaggggtc tttcccctct cgccaaagga atgcaaggtc tgttgaatgt cgtgaaggaa 2340
gcagttcctc tggaagcttc ttgaagacaa acaacgtctg tagcgaccct ttgcaggcag 2400
cggaaccccc cacctggcga caggtgcctc tgcggccaaa agccacgtgt ataagataca 2460

cctgcaaagg cggcacaacc ccagtgccac gttgtgagtt ggatagttgt ggaaagagtc 2520

aaatggctct cctcaagcgt attcaacaag gggctgaagg atgcccagaa ggtaccccat 2580

tgtatgggat ctgatctggg gcctcggtgc acatgcttta catgtgttta gtcgaggtta 2640

aaaaaacgtc taggcccccc gaaccacggg gacgtggttt tcctttgaaa aacacgatga 2700

taagcttgcc acaacccaca gcggccgctg ccatcatggt tcgaccattg aactgcatcg 2760

tcgccgtgtc ccaaaatatg gggattggca agaacggaga cctaccctgg cctccgctca 2820

ggaacgagtt caagtacttc caaagaatga ccacaacctc ttcagtggaa ggtaaacaga 2880

atctggtgat tatgggtagg aaaacctggt tctccattcc tgagaagaat cgacctttaa 2940

aggacagaat taatatagtt ctcagtagag aactcaaaga accaccacga ggagctcatt 3000

ttcttgccaa aagtttggat gatgccttaa gacttattga acaaccggaa ttggcaagta 3060

aagtagacat ggtttggata gtcggaggca gttctgttta ccaggaagcc atgaatcaac 3120

caggccacct cagactcttt gtgacaagga tcatgcagga atttgaaagt gacacgtttt 3180

tcccagaaat tgatttgggg aaatataaac ttctcccaga atacccaggc gtcctctctg 3240

aggtccagga ggaaaaaggc atcaagtata agtttgaagt ctacgagaag aaagactaaa 3300

cgcgtggtac ctctagagtc gacctgggcg gccgcttcga gcagacatga taagatacat 3360

tgatgagttt ggacaaacca caactagaat gcagtgaaaa aaatgcttta tttgtgaaat 3420

ttgtgatgct attgctttat ttgtaaccat tataagctgc aataaacaag ttaacaacaa 3480

caattgcatt cattttatgt ttcaggttca gggggagatg tgggaggttt tttaaagcaa 3540

gtaaaacctc tacaaatgtg gtaaaatcga taagtatccg ggctggcgta atagcgaaga 3600

ggcccgcacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg aatggcgaat ggacgcgccc 3660

tgtagcggcg cattaagcgc ggcgggtgtg gtggttacgc gcagcgtgac cgctacactt 3720

gccagcgccc tagcgcccgc tcctttcgct ttcttccctt cctttctcgc cacgttcgcc 3780

ggctttcccc gtcaagctct aaatcggggg ctccctttag ggttccgatt tagtgcttta 3840

cggcacctcg accccaaaaa acttgattag ggtgatggtt cacgtagtgg gccatcgccc 3900

tgatagacgg tttttcgccc tttgacgttg gagtccacgt tctttaatag tggactcttg 3960

ttccaaactg gaacaacact caaccctatc tcggtctatt cttttgattt ataagggatt 4020

ttgccgattt cggcctattg gttaaaaaat gagctgattt aacaaaaatt taacgcgaat 4080

tttaacaaaa tattaacgct tacaatttcc tgatgcggta ttttctcctt acgcatctgt 4140

gcggtatttc acaccgcata tggtgcactc tcagtacaat ctgctctgat gccgcatagt 4200

taagccagcc ccgacacccg ccaacacccg ctgacgcgcc ctgacgggct tgtctgctcc 4260

cggcatccgc ttacagacaa gctgtgaccg tctccgggag ctgcatgtgt cagaggtttt 4320

caccgtcatc accgaaacgc gcgagacgaa agggcctcgt gatacgccta tttttatagg 4380

ttaatgtcat gataataatg gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc 4440

gcggaacccc tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg ctcatgagac 4500

aataaccctg ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt attcaacatt 4560

tccgtgtcgc ccttattccc ttttttgcgg cattttgcct tcctgttttt gctcacccag 4620

aaacgctggt gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg tgcacgagtg ggttacatcg 4680

aactggatct caacagcggt aagatccttg agagttttcg ccccgaagaa cgttttccaa 4740

tgatgagcac ttttaaagtt ctgctatgtg gcgcggtatt atcccgtatt gacgccgggc 4800

aagagcaact cggtcgccgc atacactatt ctcagaatga cttggttgag tactcaccag 4860

tcacagaaaa gcatcttacg gatggcatga cagtaagaga attatgcagt gctgccataa 4920

ccatgagtga taacactgcg gccaacttac ttctgacaac gatcggagga ccgaaggagc 4980

taaccgcttt tttgcacaac atgggggatc atgtaactcg ccttgatcgt tgggaaccgg 5040

agctgaatga agccatacca aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgta gcaatggcaa 5100

caacgttgcg caaactatta actggcgaac tacttactct agcttcccgg caacaattaa 5160

tagactggat ggaggcggat aaagttgcag gaccacttct gcgctcggcc cttccggctg 5220

gctggtttat tgctgataaa tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgcggt atcattgcag 5280

cactggggcc agatggtaag ccctcccgta tcgtagttat ctacacgacg gggagtcagg 5340

caactatgga tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg tgcctcactg attaagcatt 5400

ggtaactgtc agaccaagtt tactcatata tactttagat tgatttaaaa cttcattttt 5460

aatttaaaag gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaaa atcccttaac 5520

gtgagttttc gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag 5580

atccttttttt tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg 5640

tggtttgttt gccggatcaa gagctaccaa ctcttttttcc gaaggtaact ggcttcagca 5700

gagcgcagat accaaatact gttcttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga 5760

actctgtagc accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg gctgctgcca 5820

gtggcgataa gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc 5880

agcggtcggg ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca 5940

ccgaactgag atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaagggagaa 6000

aggcggacag gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc 6060

caggggggaaa cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc 6120

gtcgattttt gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg 6180

cctttttacg gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catggctcga cagatct 6237

<210> 9

<211> 333

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Human Cat-L protein containing heterologous
secretory signal

<400> 9

Met Asp Pro Thr Leu Ile Leu Ala Ala Phe Cys Leu Gly Ile Ala Ser
1 5 10 15

Ala Thr Leu Thr Phe Asp His Ser Leu Glu Ala Gln Trp Thr Lys Trp
20 25 30

Lys Ala Met His Asn Arg Leu Tyr Gly Met Asn Glu Glu Gly Trp Arg
35 40 45

Arg Ala Val Trp Glu Lys Asn Met Lys Met Ile Glu Leu His Asn Gln
50 55 60

Glu Tyr Arg Glu Gly Lys His Ser Phe Thr Met Ala Met Asn Ala Phe
65 70 75 80

Gly Asp Met Thr Ser Glu Glu Phe Arg Gln Val Met Asn Gly Phe Gln
85 90 95

Asn Arg Lys Pro Arg Lys Gly Lys Val Phe Gln Glu Pro Leu Phe Tyr
100 105 110

Glu Ala Pro Arg Ser Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Tyr Val Thr Pro
115 120 125

Val Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Glu Gly Gln Met Phe Arg Lys Thr Gly Arg Leu Ile Ser
145 150 155 160

Leu Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Gly Pro Gln Gly Asn Glu
165 170 175

Gly Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Val Gln Asp
180 185 190

Asn Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Glu Ala Thr Glu
195 200 205
Glu Ser Cys Lys Tyr Asn Pro Lys Tyr Ser Val Ala Asn Asp Thr Gly
210 215 220
Phe Val Asp Ile Pro Lys Gln Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala
225 230 235 240
Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Glu Ser Phe
245 250 255

Leu Phe Tyr Lys Glu Gly Ile Tyr Phe Glu Pro Asp Cys Ser Ser Glu
260 265 270
Asp Met Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Ser Thr
275 280 285
Glu Ser Asp Asn Asn Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly Glu
290 295 300
Glu Trp Gly Met Gly Gly Tyr Val Lys Met Ala Lys Asp Arg Arg Asn
305 310 315 320

His Cys Gly Ile Ala Ser Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val
325 330

<210> 10

<211> 1002

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Sequenced cDNA of Cat-L insert (BATJ)

<400> 10

atggatccta cactcatcct tgctgccttt tgcctgggaa ttgcctcagc tactctaaca 60

tttgatcaca gtttagaggc acagtggacc aagtggaagg cgatgcacaa cagattatac 120

ggcatgaatg aagaaggatg gaggagagca gtgtgggaga agaacatgaa gatgattgaa 180

ctgcacaatc aggaatacag ggaagggaaa cacagcttca caatggccat gaacgccttt 240

ggagacatga ccagtgaaga attcaggcag gtgatgaatg gctttcaaaa ccgtaagccc 300

aggaagggga aagtgttcca ggaacctctg ttttatgagg cccccagatc tgtggattgg 360

agagagaaag gctacgtgac tcctgtgaag aatcagggtc agtgtggttc ttgttgggct 420

tttagtgcta ctggtgctct tgaaggacag atgttccgga aaactgggag gcttatctca 480

ctgagtgagc agaatctggt agactgctct gggcctcaag gcaatgaagg ctgcaatggt 540

ggcctaatgg attatgcttt ccagtatgtt caggataatg gaggcctgga ctctgaggaa 600

tcctatccat atgaggcaac agaagaatcc tgtaagtaca atcccaagta ttctgttgct 660

aatgacaccg gctttgtgga catccctaag caggagaagg ccctgatgaa ggcagttgca 720

actgtggggc ccatttctgt tgctattgat gcaggtcatg agtccttcct gttctataaa 780

gaaggcattt attttgagcc agactgtagc agtgaagaca tggatcatgg tgtgctggtg 840

gttggctacg gatttgaaag cacagaatca gataacaata aatattggct ggtgaagaac 900

agctggggtg aagaatgggg catgggtggc tacgtaaaga tggccaaaga ccggagaaac 960

cattgtggaa ttgcctcagc agccagctac cccactgtgt ga 1002

<210> 11

<211> 6190

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HZ24 expression vector containin Cat-L cDNA

<400> 11

tcaatattgg ccattagcca tattattcat tggttatata gcataaatca atattggcta 60

ttggccattg catacgttgt atctatatca taatatgtac atttatattg gctcatgtcc 120

aatatgaccg ccatgttggc attgattatt gactagttat taatagtaat caattacggg 180

gtcattagtt catagcccat atatggagtt ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc 240

gcctggctga ccgcccaacg acccccgccc attgacgtca ataatgacgt atgttcccat 300

agtaacgcca atagggactt tccattgacg tcaatgggtg gagtatttac ggtaaactgc 360

ccacttggca gtacatcaag tgtatcatat gccaagtccg ccccctattg acgtcaatga 420

cggtaaatgg cccgcctggc attatgccca gtacatgacc ttacgggact ttcctacttg 480

gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat taccatggtg atgcggtttt ggcagtacac 540

caatgggcgt ggatagcggt ttgactcacg gggatttcca agtctccacc ccattgacgt 600

caatgggagt ttgttttggc accaaaatca acgggacttt ccaaaatgtc gtaataaccc 660

cgccccgttg acgcaaatgg gcggtaggcg tgtacggtgg gaggtctata taagcagagc 720

tcgtttagtg aaccgtcaga tcactagaag ctttattgcg gtagtttatc acagttaaat 780

tgctaacgca gtcagtgctt ctgacacaac agtctcgaac ttaagctgca gaagttggtc 840

gtgaggcact gggcaggtaa gtatcaaggt tacaagacag gtttaaggag accaatagaa 900

actgggcttg tcgagacaga gaagactctt gcgtttctga taggcaccta ttggtcttac 960

tgacatccac tttgcctttc tctccacagg tgtccactcc cagttcaatt acagctctta 1020

aggctagagt acttaatacg actcactata ggctagccac catggatcct acactcatcc 1080

ttgctgcctt ttgcctggga attgcctcag ctactctaac atttgatcac agtttagagg 1140

cacagtggac caagtggaag gcgatgcaca acagattata cggcatgaat gaagaaggat 1200

ggaggagagc agtgtgggag aagaacatga agatgattga actgcacaat caggaataca 1260

gggaagggaa acacagcttc acaatggcca tgaacgcctt tggagacatg accagtgaag 1320

aattcaggca ggtgatgaat ggctttcaaa accgtaagcc caggaagggg aaagtgttcc 1380

aggaacctct gttttatgag gcccccagat ctgtggattg gagagagaaa ggctacgtga 1440

ctcctgtgaa gaatcagggt cagtgtggtt cttgttgggc ttttagtgct actggtgctc 1500

ttgaaggaca gatgttccgg aaaactggga ggcttatctc actgagtgag cagaatctgg 1560

tagactgctc tgggcctcaa ggcaatgaag gctgcaatgg tggcctaatg gattatgctt 1620

tccagtatgt tcaggataat ggaggcctgg actctgagga atcctatcca tatgaggcaa 1680

cagaagaatc ctgtaagtac aatcccaagt attctgttgc taatgacacc ggctttgtgg 1740

acatccctaa gcaggagaag gccctgatga aggcagttgc aactgtgggg cccatttctg 1800

ttgctattga tgcaggtcat gagtccttcc tgttctataa agaaggcatt tattttgagc 1860

cagactgtag cagtgaagac atggatcatg gtgtgctggt ggttggctac ggatttgaaa 1920

gcacagaatc agataacaat aaatattggc tggtgaagaa cagctggggt gaagaatggg 1980

gcatgggtgg ctacgtaaag atggccaaag accggagaaa ccattgtgga attgcctcag 2040

cagccagcta ccccactgtg tgatgaggat ccatagctaa cgcccctctc cctccccccc 2100

ccctaacgtt actggccgaa gccgcttgga ataaggccgg tgtgcgtttg tctatatgtt 2160

attttccacc atattgccgt cttttggcaa tgtgagggcc cggaaacctg gccctgtctt 2220

cttgacgagc attcctaggg gtctttcccc tctcgccaaa ggaatgcaag gtctgttgaa 2280

tgtcgtgaag gaagcagttc ctctggaagc ttcttgaaga caaacaacgt ctgtagcgac 2340

cctttgcagg cagcggaacc ccccacctgg cgacaggtgc ctctgcggcc aaaagccacg 2400

tgtataagat acacctgcaa aggcggcaca accccagtgc cacgttgtga gttggatagt 2460

tgtggaaaga gtcaaatggc tctcctcaag cgtattcaac aaggggctga aggatgccca 2520

gaaggtaccc cattgtatgg gatctgatct ggggcctcgg tgcacatgct ttacatgtgt 2580

ttagtcgagg ttaaaaaaac gtctaggccc cccgaaccac ggggacgtgg ttttcctttg 2640

aaaaacacga tgataagctt gccacaaccc acagcggccg ctgccatcat ggttcgacca 2700

ttgaactgca tcgtcgccgt gtcccaaaat atggggattg gcaagaacgg agacctaccc 2760

tggcctccgc tcaggaacga gttcaagtac ttccaaagaa tgaccacaac ctcttcagtg 2820

gaaggtaaac agaatctggt gattatgggt aggaaaacct ggttctccat tcctgagaag 2880

aatcgacctt taaaggacag aattaatata gttctcagta gagaactcaa agaaccacca 2940

cgaggagctc attttcttgc caaaagtttg gatgatgcct taagacttat tgaacaaccg 3000

gaattggcaa gtaaagtaga catggtttgg atagtcggag gcagttctgt ttaccaggaa 3060

gccatgaatc aaccaggcca cctcagactc tttgtgacaa ggatcatgca ggaatttgaa 3120

agtgacacgt ttttcccaga aattgatttg gggaaatata aacttctccc agaataccca 3180

ggcgtcctct ctgaggtcca ggaggaaaaa ggcatcaagt ataagtttga agtctacgag 3240

aagaaagact aaacgcgtgg tacctctaga gtcgacctgg gcggccgctt cgagcagaca 3300

tgataagata cattgatgag tttggacaaa ccacaactag aatgcagtga aaaaaatgct 3360

ttatttgtga aatttgtgat gctattgctt tatttgtaac cattataagc tgcaataaac 3420

aagttaacaa caacaattgc attcatttta tgtttcaggt tcaggggggag atgtgggagg 3480

ttttttaaag caagtaaaac ctctacaaat gtggtaaaat cgataagtat ccgggctggc 3540

gtaatagcga agaggcccgc accgatcgcc cttcccaaca gttgcgcagc ctgaatggcg 3600

aatggacgcg ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta cgcgcagcgt 3660

gaccgctaca cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc cttcctttct 3720

cgccacgttc gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt tagggttccg 3780

atttagtgct ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat tagggtgatg gttcacgtag 3840

tgggccatcg ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca cgttctttaa 3900

tagtggactc ttgttccaaa ctggaacaac actcaaccct atctcggtct attcttttga 3960

tttataaggg attttgccga tttcggccta ttggttaaaa aatgagctga tttaacaaaa 4020

atttaacgcg aattttaaca aaatattaac gcttacaatt tcctgatgcg gtattttctc 4080

cttacgcatc tgtgcggtat ttcacaccgc atatggtgca ctctcagtac aatctgctct 4140

gatgccgcat agttaagcca gccccgacac ccgccaacac ccgctgacgc gccctgacgg 4200

gcttgtctgc tcccggcatc cgcttacaga caagctgtga ccgtctccgg gagctgcatg 4260

tgtcagaggt tttcaccgtc atcaccgaaa cgcgcgagac gaaagggcct cgtgatacgc 4320

ctatttttat aggttaatgt catgataata atggtttctt agacgtcagg tggcactttt 4380

cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt ttatttttct aaatacattc aaatatgtat 4440

ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg cttcaataat attgaaaaag gaagagtatg 4500

agtattcaac atttccgtgt cgcccttatt ccctttttg cggcattttg ccttcctgtt 4560

tttgctcacc cagaaacgct ggtgaaagta aaagatgctg aagatcagtt gggtgcacga 4620

gtgggttaca tcgaactgga tctcaacagc ggtaagatcc ttgagagttt tcgccccgaa 4680

gaacgttttc caatgatgag cacttttaaa gttctgctat gtggcgcggt attatcccgt 4740

attgacgccg ggcaagagca actcggtcgc cgcatacact attctcagaa tgacttggtt 4800

gagtactcac cagtcacaga aaagcatctt acggatggca tgacagtaag agaattatgc 4860

agtgctgcca taaccatgag tgataacact gcggccaact tacttctgac aacgatcgga 4920

ggaccgaagg agctaaccgc ttttttgcac aacatggggg atcatgtaac tcgccttgat 4980

cgttgggaac cggagctgaa tgaagccata ccaaacgacg agcgtgacac cacgatgcct 5040

gtagcaatgg caacaacgtt gcgcaaacta ttaactggcg aactacttac tctagcttcc 5100

cggcaacaat taatagactg gatggaggcg gataaagttg caggaccact tctgcgctcg 5160

gcccttccgg ctggctggtt tattgctgat aaatctggag ccggtgagcg tgggtctcgc 5220

ggtatcattg cagcactggg gccagatggt aagccctccc gtatcgtagt tatctacacg 5280

acggggagtc aggcaactat ggatgaacga aatagacaga tcgctgagat aggtgcctca 5340

ctgattaagc attggtaact gtcagaccaa gtttactcat atatacttta gattgattta 5400

aaacttcatt tttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc tttttgataa tctcatgacc 5460

aaaatccctt aacgtgagtt ttcgttccac tgagcgtcag accccgtaga aaagatcaaa 5520

ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc gtaatctgct gcttgcaaac aaaaaaacca 5580

ccgctaccag cggtggtttg tttgccggat caagagctac caactctttt tccgaaggta 5640

actggcttca gcagagcgca gataccaaat actgttcttc tagtgtagcc gtagttaggc 5700

caccacttca agaactctgt agcaccgcct acatacctcg ctctgctaat cctgttacca 5760

gtggctgctg ccagtggcga taagtcgtgt cttaccgggt tggactcaag acgatagtta 5820

ccggataagg cgcagcggtc gggctgaacg gggggttcgt gcacacagcc cagcttggag 5880

cgaacgacct acaccgaact gagataccta cagcgtgagc tatgagaaag cgccacgctt 5940

cccgaaggga gaaaggcgga caggtatccg gtaagcggca gggtcggaac aggagagcgc 6000

acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata gtcctgtcgg gtttcgccac 6060

ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg ggcggagcct atggaaaaac 6120

gccagcaacg cggccttttt acggttcctg gcctttgct ggccttttgc tcacatggct 6180

cgacagatct 6190

<210> 12

<211> 339

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Human-Cat-L-His containing heterologous secretory signal

<400> 12

Met Asp Pro Thr Leu Ile Leu Ala Ala Phe Cys Leu Gly Ile Ala Ser
1 5 10 15

Ala Thr Leu Thr Phe Asp His Ser Leu Glu Ala Gln Trp Thr Lys Trp
20 25 30

Lys Ala Met His Asn Arg Leu Tyr Gly Met Asn Glu Glu Gly Trp Arg
35 40 45

Arg Ala Val Trp Glu Lys Asn Met Lys Met Ile Glu Leu His Asn Gln
50 55 60

Glu Tyr Arg Glu Gly Lys His Ser Phe Thr Met Ala Met Asn Ala Phe
65 70 75 80

Gly Asp Met Thr Ser Glu Glu Phe Arg Gln Val Met Asn Gly Phe Gln
85 90 95

Asn Arg Lys Pro Arg Lys Gly Lys Val Phe Gln Glu Pro Leu Phe Tyr
100 105 110

Glu Ala Pro Arg Ser Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Tyr Val Thr Pro
115 120 125

Val Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Glu Gly Gln Met Phe Arg Lys Thr Gly Arg Leu Ile Ser
145 150 155 160

Leu Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Gly Pro Gln Gly Asn Glu

165 170 175

Gly Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Val Gln Asp
180 185 190
Asn Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Glu Ala Thr Glu
195 200 205
Glu Ser Cys Lys Tyr Asn Pro Lys Tyr Ser Val Ala Asn Asp Thr Gly
210 215 220
Phe Val Asp Ile Pro Lys Gln Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala
225 230 235 240

Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Glu Ser Phe
245 250 255
Leu Phe Tyr Lys Glu Gly Ile Tyr Phe Glu Pro Asp Cys Ser Ser Glu
260 265 270
Asp Met Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Ser Thr
275 280 285
Glu Ser Asp Asn Asn Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly Glu
290 295 300

Glu Trp Gly Met Gly Gly Tyr Val Lys Met Ala Lys Asp Arg Arg Asn
305 310 315 320
His Cys Gly Ile Ala Ser Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val His His His
325 330 335
His His His

<210> 13
<211> 1020
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Encoding human cat-L-His

<400> 13
atggatccta cactcatcct tgctgccttt tgcctgggaa ttgcctcagc tactctaaca 60

tttgatcaca gtttagaggc acagtggacc aagtggaagg cgatgcacaa cagattatac 120

ggcatgaatg aagaaggatg gaggagagca gtgtgggaga agaacatgaa gatgattgaa 180

ctgcacaatc aggaatacag ggaagggaaa cacagcttca caatggccat gaacgccttt 240

ggagacatga ccagtgaaga attcaggcag gtgatgaatg gctttcaaaa ccgtaagccc 300

aggaagggga aagtgttcca ggaacctctg ttttatgagg cccccagatc tgtggattgg 360

agagagaaag gctacgtgac tcctgtgaag aatcagggtc agtgtggttc ttgttgggct 420

tttagtgcta ctggtgctct tgaaggacag atgttccgga aaactgggag gcttatctca 480

ctgagtgagc agaatctggt agactgctct gggcctcaag gcaatgaagg ctgcaatggt 540

ggcctaatgg attatgcttt ccagtatgtt caggataatg gaggcctgga ctctgaggaa 600

tcctatccat atgaggcaac agaagaatcc tgtaagtaca atcccaagta ttctgttgct 660

aatgacaccg gctttgtgga catccctaag caggagaagg ccctgatgaa ggcagttgca 720

actgtggggc ccatttctgt tgctattgat gcaggtcatg agtccttcct gttctataaa 780

gaaggcattt attttgagcc agactgtagc agtgaagaca tggatcatgg tgtgctggtg 840

gttggctacg gatttgaaag cacagaatca gataacaata aatattggct ggtgaagaac 900

agctggggtg aagaatgggg catgggtggc tacgtaaaga tggccaaaga ccggagaaac 960

cattgtggaa ttgcctcagc agccagctac cccactgtgc atcatcatca tcatcattga 1020

<210> 14

<211> 6205

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> HZ24 expression vector contain Cat-L-His cDNA

<400> 14

tcaatattgg ccattagcca tattattcat tggttatata gcataaatca atattggcta 60

ttggccattg catacgttgt atctatatca taatatgtac atttatattg gctcatgtcc 120

aatatgaccg ccatgttggc attgattatt gactagttat taatagtaat caattacggg 180

gtcattagtt catagcccat atatggagtt ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc 240

gcctggctga ccgcccaacg acccccgccc attgacgtca ataatgacgt atgttcccat 300

agtaacgcca atagggactt tccattgacg tcaatgggtg gagtatttac ggtaaactgc 360

ccacttggca gtacatcaag tgtatcatat gccaagtccg ccccctattg acgtcaatga 420

cggtaaatgg cccgcctggc attatgccca gtacatgacc ttacgggact ttcctacttg 480

gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat taccatggtg atgcggtttt ggcagtacac 540

caatgggcgt ggatagcggt ttgactcacg gggatttcca agtctccacc ccattgacgt 600

caatgggagt ttgttttggc accaaaatca acgggacttt ccaaaatgtc gtaataaccc 660

cgccccgttg acgcaaatgg gcggtaggcg tgtacggtgg gaggtctata taagcagagc 720

tcgtttagtg aaccgtcaga tcactagaag ctttattgcg gtagtttatc acagttaaat 780

tgctaacgca gtcagtgctt ctgacacaac agtctcgaac ttaagctgca gaagttggtc 840

gtgaggcact gggcaggtaa gtatcaaggt tacaagacag gtttaaggag accaatagaa 900

actgggcttg tcgagacaga gaagactctt gcgtttctga taggcaccta ttggtcttac 960

tgacatccac tttgcctttc tctccacagg tgtccactcc cagttcaatt acagctctta 1020

aggctagagt acttaatacg actcactata ggctagccac catggatcct acactcatcc 1080

ttgctgcctt ttgcctggga attgcctcag ctactctaac atttgatcac agtttagagg 1140

cacagtggac caagtggaag gcgatgcaca acagattata cggcatgaat gaagaaggat 1200

ggaggagagc agtgtgggag aagaacatga agatgattga actgcacaat caggaataca 1260

gggaagggaa acacagcttc acaatggcca tgaacgcctt tggagacatg accagtgaag 1320

aattcaggca ggtgatgaat ggctttcaaa accgtaagcc caggaagggg aaagtgttcc 1380

aggaacctct gttttatgag gcccccagat ctgtggattg gagagagaaa ggctacgtga 1440

ctcctgtgaa gaatcagggt cagtgtggtt cttgttgggc ttttagtgct actggtgctc 1500

ttgaaggaca gatgttccgg aaaactggga ggcttatctc actgagtgag cagaatctgg 1560

tagactgctc tgggcctcaa ggcaatgaag gctgcaatgg tggcctaatg gattatgctt 1620

tccagtatgt tcaggataat ggaggcctgg actctgagga atcctatcca tatgaggcaa 1680

cagaagaatc ctgtaagtac aatcccaagt attctgttgc taatgacacc ggctttgtgg 1740

acatccctaa gcaggagaag gccctgatga aggcagttgc aactgtgggg cccatttctg 1800

ttgctattga tgcaggtcat gagtccttcc tgttctataa agaaggcatt tattttgagc 1860

cagactgtag cagtgaagac atggatcatg gtgtgctggt ggttggctac ggatttgaaa 1920

gcacagaatc agataacaat aaatattggc tggtgaagaa cagctggggt gaagaatggg 1980

gcatgggtgg ctacgtaaag atggccaaag accggagaaa ccattgtgga attgcctcag 2040

cagccagcta ccccactgtg catcatcatc atcatcattg aggatccata gctaacgccc 2100

ctctccctcc ccccccccta acgttactgg ccgaagccgc ttggaataag gccggtgtgc 2160

gtttgtctat atgttatttt ccaccatatt gccgtctttt ggcaatgtga gggcccggaa 2220

acctggccct gtcttcttga cgagcattcc taggggtctt tcccctctcg ccaaaggaat 2280
gcaaggtctg ttgaatgtcg tgaaggaagc agttcctctg gaagcttctt gaagacaaac 2340
aacgtctgta gcgacccttt gcaggcagcg gaaccccccа cctggcgaca ggtgcctctg 2400
cggccaaaag ccacgtgtat aagatacacc tgcaaaggcg gcacaacccc agtgccacgt 2460
tgtgagttgg atagttgtgg aaagagtcaa atggctctcc tcaagcgtat tcaacaaggg 2520
gctgaaggat gcccagaagg taccccattg tatgggatct gatctggggc ctcggtgcac 2580
atgctttaca tgtgtttagt cgaggttaaa aaaacgtcta ggcccccccga accacgggga 2640
cgtggttttc ctttgaaaaa cacgatgata agcttgccac aacccacagc ggccgctgcc 2700

atcatggttc gaccattgaa ctgcatcgtc gccgtgtccc aaaatatggg gattggcaag 2760
aacggagacc taccctggcc tccgctcagg aacgagttca agtacttcca aagaatgacc 2820
acaacctctt cagtggaagg taaacagaat ctggtgatta tgggtaggaa aacctggttc 2880
tccattcctg agaagaatcg acctttaaag gacagaatta atatagttct cagtagagaa 2940
ctcaaagaac caccacgagg agctcatttt cttgccaaaa gtttggatga tgccttaaga 3000
cttattgaac aaccggaatt ggcaagtaaa gtagacatgg tttggatagt cggaggcagt 3060
tctgtttacc aggaagccat gaatcaacca ggccacctca gactctttgt gacaaggatc 3120
atgcaggaat ttgaaagtga cacgtttttc ccagaaattg atttggggaa atataaactt 3180

ctcccagaat acccaggcgt cctctctgag gtccaggagg aaaaaggcat caagtataag 3240
tttgaagtct acgagaagaa agactaaacg cgtggtacct ctagagtcga cctgggcggc 3300
cgcttcgagc agacatgata agatacattg atgagtttgg acaaaccaca actagaatgc 3360
agtgaaaaaa atgctttatt tgtgaaattt gtgatgctat tgctttattt gtaaccatta 3420
taagctgcaa taaacaagtt aacaacaaca attgcattca ttttatgttt caggttcagg 3480
gggagatgtg ggaggttttt taaagcaagt aaaacctcta caaatgtggt aaaatcgata 3540
agtatccggg ctggcgtaat agcgaagagg cccgcaccga tcgcccttcc caacagttgc 3600
gcagcctgaa tggcgaatgg acgcgccctg tagcggcgca ttaagcgcgg cgggtgtggt 3660

ggttacgcgc agcgtgaccg ctacacttgc cagcgcccta gcgcccgctc ctttcgcttt 3720
cttcccttcc tttctcgcca cgttcgccgg ctttccccgt caagctctaa atcgggggct 3780
ccctttaggg ttccgattta gtgctttacg gcacctcgac cccaaaaaac ttgattaggg 3840
tgatggttca cgtagtgggc catcgccctg atagacggtt tttcgccctt tgacgttgga 3900
gtccacgttc tttaatagtg gactcttgtt ccaaactgga acaacactca accctatctc 3960
ggtctattct tttgatttat aagggatttt gccgatttcg gcctattggt taaaaaatga 4020

gctgatttaa caaaaattta acgcgaattt taacaaaata ttaacgctta caatttcctg 4080

atgcggtatt ttctccttac gcatctgtgc ggtatttcac accgcatatg gtgcactctc 4140

agtacaatct gctctgatgc cgcatagtta agccagcccc gacacccgcc aacacccgct 4200

gacgcgccct gacgggcttg tctgctcccg gcatccgctt acagacaagc tgtgaccgtc 4260

tccgggagct gcatgtgtca gaggttttca ccgtcatcac cgaaacgcgc gagacgaaag 4320

ggcctcgtga tacgcctatt tttataggtt aatgtcatga taataatggt ttcttagacg 4380

tcaggtggca cttttcgggg aaatgtgcgc ggaaccccta tttgtttatt tttctaaata 4440

cattcaaata tgtatccgct catgagacaa taaccctgat aaatgcttca ataatattga 4500

aaaaggaaga gtatgagtat tcaacatttc cgtgtcgccc ttattcccttt ttttgcggca 4560

ttttgccttc ctgtttttgc tcacccagaa acgctggtga aagtaaaaga tgctgaagat 4620

cagttgggtg cacgagtggg ttacatcgaa ctggatctca acagcggtaa gatccttgag 4680

agttttcgcc ccgaagaacg ttttccaatg atgagcactt ttaaagttct gctatgtggc 4740

gcggtattat cccgtattga cgccgggcaa gagcaactcg gtcgccgcat acactattct 4800

cagaatgact tggttgagta ctcaccagtc acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca 4860

gtaagagaat tatgcagtgc tgccataacc atgagtgata acactgcggc caacttactt 4920

ctgacaacga tcggaggacc gaaggagcta accgcttttt tgcacaacat gggggatcat 4980

gtaactcgcc ttgatcgttg ggaaccggag ctgaatgaag ccataccaaa cgacgagcgt 5040

gacaccacga tgcctgtagc aatggcaaca acgttgcgca aactattaac tggcgaacta 5100

cttactctag cttcccggca acaattaata gactggatgg aggcggataa agttgcagga 5160

ccacttctgc gctcggccct tccggctggc tggtttattg ctgataaatc tggagccggt 5220

gagcgtgggt ctcgcggtat cattgcagca ctggggccag atggtaagcc ctcccgtatc 5280

gtagttatct acacgacggg gagtcaggca actatggatg aacgaaatag acagatcgct 5340

gagataggtg cctcactgat taagcattgg taactgtcag accaagttta ctcatatata 5400

ctttagattg atttaaaact tcatttttaa tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt 5460

gataatctca tgaccaaaat cccttaacgt gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc 5520

gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat cctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg 5580

caaacaaaaa aaccaccgct accagcggtg gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact 5640

ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt tcttctagtg 5700

tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg 5760

ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac 5820

tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca 5880

cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga 5940

gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc 6000

ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct 6060

gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt gatgctcgtc agggggggcgg 6120

agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct 6180

tttgctcaca tggctcgaca gatct 6205

<210> 15

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> linker

<400> 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5

<210> 16

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human Cat-L 5? primer

<400> 16

aaggccgcta gccaccatgg atcctacact catccttgct gc 42

<210> 17

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human Cat-L 3? primer

<400> 17

gagcacggat cctcatcaca cagtggggta gctgg 35

<210> 18

<211> 49

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human Cat-L-His primer

<400> 18

cctgccggat cctcaatgat gatgatgatg atgcacagtg gggtagctg 49

<210> 19

<211> 952

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Pancreatic elastase (PE1; Elastase-1) precursor

<

400> 19

ttggtccaag caagaaggca gtggtctact ccatcggcaa catgctggtc ctttatggac 60

acagcaccca ggaccttccg gaaaccaatg cccgcgtagt cggagggact gaggccggga 120

ggaattcctg gccctctcag atttccctcc agtaccggtc tggaggttcc cggtatcaca 180

cctgtggagg gacccttatc agacagaact gggtgatgac agctgctcac tgcgtggatt 240

accagaagac tttccgcgtg gtggctggag accataacct gagccagaat gatggcactg 300

agcagtacgt gagtgtgcag aagatcgtgg tgcatccata ctggaacagc gataacgtgg 360

ctgccggcta tgacatcgcc ctgctgcgcc tggcccagag cgttaccctc aatagctatg 420

tccagctggg tgttctgccc caggagggag ccatcctggc taacaacagt ccctgctaca 480

tcacaggctg gggcaagacc aagaccaatg ggcagctggc ccagaccctg cagcaggctt 540

acctgccctc tgtggactac gccatctgct ccagctcctc ctactggggc tccactgtga 600

agaacaccat ggtgtgtgct ggtggagatg gagttcgctc tggatgccag ggtgactctg 660

ggggccccct ccattgcttg gtgaatggca agtattctgt ccatggagtg accagctttg 720

tgtccagccg gggctgtaat gtctccagga agcctacagt cttcacccag gtctctgctt 780

acatctcctg gataaataat gtcatcgcct ccaactgaac attttcctga gtccaacgac 840

cttcccaaaa tggttcttag atctgcaata ggacttgcga tcaaaaagta aaacacattc 900

tgaaagacta ttgagccatt gatagaaaag caaataaaac tagatataca tt 952

<210> 20

<211> 258

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Pancreatic elastase (PE1; Elastase-1) precursor

<400> 20

Met Leu Val Leu Tyr Gly His Ser Thr Gln Asp Leu Pro Glu Thr Asn
1 5 10 15

Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Glu Ala Gly Arg Asn Ser Trp Pro Ser
20 25 30

Gln Ile Ser Leu Gln Tyr Arg Ser Gly Gly Ser Arg Tyr His Thr Cys
35 40 45

Gly Gly Thr Leu Ile Arg Gln Asn Trp Val Met Thr Ala Ala His Cys
50 55 60

Val Asp Tyr Gln Lys Thr Phe Arg Val Val Ala Gly Asp His Asn Leu
65 70 75 80

Ser Gln Asn Asp Gly Thr Glu Gln Tyr Val Ser Val Gln Lys Ile Val
85 90 95

Val His Pro Tyr Trp Asn Ser Asp Asn Val Ala Ala Gly Tyr Asp Ile
100 105 110

Ala Leu Leu Arg Leu Ala Gln Ser Val Thr Leu Asn Ser Tyr Val Gln
115 120 125

Leu Gly Val Leu Pro Gln Glu Gly Ala Ile Leu Ala Asn Asn Ser Pro
130 135 140

Cys Tyr Ile Thr Gly Trp Gly Lys Thr Lys Thr Asn Gly Gln Leu Ala
145 150 155 160

Gln Thr Leu Gln Gln Ala Tyr Leu Pro Ser Val Asp Tyr Ala Ile Cys
165 170 175

Ser Ser Ser Ser Tyr Trp Gly Ser Thr Val Lys Asn Thr Met Val Cys

180 185 190

Ala Gly Gly Asp Gly Val Arg Ser Gly Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly

195 200 205

Pro Leu His Cys Leu Val Asn Gly Lys Tyr Ser Val His Gly Val Thr

210 215 220

Ser Phe Val Ser Ser Arg Gly Cys Asn Val Ser Arg Lys Pro Thr Val

225 230 235 240

Phe Thr Gln Val Ser Ala Tyr Ile Ser Trp Ile Asn Asn Val Ile Ala

245 250 255

Ser Asn

<210> 21

<211> 239

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Pancreatic elastase (PE1; Elastase-1) proprotein

<400> 21

Val Gly Gly Thr Glu Ala Gly Arg Asn Ser Trp Pro Ser Gln Ile Ser

1 5 10 15

Leu Gln Tyr Arg Ser Gly Gly Ser Arg Tyr His Thr Cys Gly Gly Thr

20 25 30

Leu Ile Arg Gln Asn Trp Val Met Thr Ala Ala His Cys Val Asp Tyr

35 40 45

Gln Lys Thr Phe Arg Val Val Ala Gly Asp His Asn Leu Ser Gln Asn

50 55 60

Asp Gly Thr Glu Gln Tyr Val Ser Val Gln Lys Ile Val Val His Pro

65 70 75 80

Tyr Trp Asn Ser Asp Asn Val Ala Ala Gly Tyr Asp Ile Ala Leu Leu

85 90 95

Arg Leu Ala Gln Ser Val Thr Leu Asn Ser Tyr Val Gln Leu Gly Val

100 105 110

Leu Pro Gln Glu Gly Ala Ile Leu Ala Asn Asn Ser Pro Cys Tyr Ile

115 120 125

Thr Gly Trp Gly Lys Thr Lys Thr Asn Gly Gln Leu Ala Gln Thr Leu

130 135 140

Gln Gln Ala Tyr Leu Pro Ser Val Asp Tyr Ala Ile Cys Ser Ser Ser

145 150 155 160

Ser Tyr Trp Gly Ser Thr Val Lys Asn Thr Met Val Cys Ala Gly Gly

165 170 175

Asp Gly Val Arg Ser Gly Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu His

180 185 190

Cys Leu Val Asn Gly Lys Tyr Ser Val His Gly Val Thr Ser Phe Val

195 200 205

Ser Ser Arg Gly Cys Asn Val Ser Arg Lys Pro Thr Val Phe Thr Gln

210 215 220

Val Ser Ala Tyr Ile Ser Trp Ile Asn Asn Val Ile Ala Ser Asn

225 230 235

<210> 22

<211> 979

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Elastase-2A precursor

<400> 22

cttacagaac tcccacggac acaccatgat aaggacgctg ctgctgtcca ctttggtggc 60

tggagccctc agttgtgggg accccactta cccaccttat gtgactaggg tggttggcgg 120

tgaagaagcg aggcccaaca gctggccctg gcaggtctcc ctgcagtaca gctccaatgg 180

caagtggtac cacacctgcg gagggtccct gatagccaac agctgggtcc tgacggctgc 240

ccactgcatc agctcctcca ggacctaccg cgtggggctg ggccggcaca acctctacgt 300

tgcggagtcc ggctcgctgg cagtcagtgt ctctaagatt gtggtgcaca aggactggaa 360

ctccaaccaa atctccaaag ggaacgacat tgccctgctc aaactggcta accccgtctc 420

cctcaccgac aagatccagc tggcctgcct ccctcctgcc ggcaccattc tacccaacaa 480

ctacccctgc tacgtcacgg gctggggaag gctgcagacc aacggggctg ttcctgatgt 540

cctgcagcag ggccggttgc tggttgtgga ctatgccacc tgctccagct ctgcctggtg 600

gggcagcagc gtgaaaacca gtatgatctg tgctgggggt gatggcgtga tctccagctg 660

caacggagac tctggcgggc cactgaactg tcaggcgtct gacggccggt ggcaggtgca 720

cggcatcgtc agcttcgggt ctcgcctcgg ctgcaactac taccacaagc cctccgtctt 780

cacgcgggtc tccaattaca tcgactggat caattcggtg attgcaaata actaaccaaa 840

agaagtccct gggactgttt cagacttgga aaggtcacag aaggaaaata atataataaa 900

gtgacaacta tgcaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaata aaaaaaaaaa 960

aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 979

<210> 23

<211> 269

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Elastase-2A precursor

<400> 23

Met Ile Arg Thr Leu Leu Leu Ser Thr Leu Val Ala Gly Ala Leu Ser
1 5 10 15

Cys Gly Asp Pro Thr Tyr Pro Pro Tyr Val Thr Arg Val Val Gly Gly
20 25 30

Glu Glu Ala Arg Pro Asn Ser Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Gln Tyr
35 40 45

Ser Ser Asn Gly Lys Trp Tyr His Thr Cys Gly Gly Ser Leu Ile Ala
50 55 60

Asn Ser Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Ile Ser Ser Ser Arg Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Gly Leu Gly Arg His Asn Leu Tyr Val Ala Glu Ser Gly
85 90 95

Ser Leu Ala Val Ser Val Ser Lys Ile Val Val His Lys Asp Trp Asn
100 105 110

Ser Asn Gln Ile Ser Lys Gly Asn Asp Ile Ala Leu Leu Lys Leu Ala

115 120 125

Asn Pro Val Ser Leu Thr Asp Lys Ile Gln Leu Ala Cys Leu Pro Pro
130 135 140
Ala Gly Thr Ile Leu Pro Asn Asn Tyr Pro Cys Tyr Val Thr Gly Trp
145 150 155 160
Gly Arg Leu Gln Thr Asn Gly Ala Val Pro Asp Val Leu Gln Gln Gly
165 170 175
Arg Leu Leu Val Val Asp Tyr Ala Thr Cys Ser Ser Ser Ala Trp Trp
180 185 190

Gly Ser Ser Val Lys Thr Ser Met Ile Cys Ala Gly Gly Asp Gly Val
195 200 205
Ile Ser Ser Cys Asn Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Asn Cys Gln Ala
210 215 220
Ser Asp Gly Arg Trp Gln Val His Gly Ile Val Ser Phe Gly Ser Arg
225 230 235 240
Leu Gly Cys Asn Tyr Tyr His Lys Pro Ser Val Phe Thr Arg Val Ser
245 250 255

Asn Tyr Ile Asp Trp Ile Asn Ser Val Ile Ala Asn Asn
260 265

<210> 24
<211> 241
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Elastase-2A mature
<400> 24
Val Val Gly Gly Glu Glu Ala Arg Pro Asn Ser Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu Gln Tyr Ser Ser Asn Gly Lys Trp Tyr His Thr Cys Gly Gly
20 25 30
Ser Leu Ile Ala Asn Ser Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Ile Ser

35 40 45

Ser Ser Arg Thr Tyr Arg Val Gly Leu Gly Arg His Asn Leu Tyr Val

50 55 60

Ala Glu Ser Gly Ser Leu Ala Val Ser Val Ser Lys Ile Val Val His

65 70 75 80

Lys Asp Trp Asn Ser Asn Gln Ile Ser Lys Gly Asn Asp Ile Ala Leu

85 90 95

Leu Lys Leu Ala Asn Pro Val Ser Leu Thr Asp Lys Ile Gln Leu Ala

100 105 110

Cys Leu Pro Pro Ala Gly Thr Ile Leu Pro Asn Asn Tyr Pro Cys Tyr

115 120 125

Val Thr Gly Trp Gly Arg Leu Gln Thr Asn Gly Ala Val Pro Asp Val

130 135 140

Leu Gln Gln Gly Arg Leu Leu Val Val Asp Tyr Ala Thr Cys Ser Ser

145 150 155 160

Ser Ala Trp Trp Gly Ser Ser Val Lys Thr Ser Met Ile Cys Ala Gly

165 170 175

Gly Asp Gly Val Ile Ser Ser Cys Asn Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu

180 185 190

Asn Cys Gln Ala Ser Asp Gly Arg Trp Gln Val His Gly Ile Val Ser

195 200 205

Phe Gly Ser Arg Leu Gly Cys Asn Tyr Tyr His Lys Pro Ser Val Phe

210 215 220

Thr Arg Val Ser Asn Tyr Ile Asp Trp Ile Asn Ser Val Ile Ala Asn

225 230 235 240

Asn

<210> 25

<211> 941

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Elastase-2B precursor

<400> 25

cttacagaac tcccacggac acaccatgat taggaccctg ctgctgtcca ctttggtggc 60

tggagccctc agttgtgggg tctccactta cgcgcctgat atgtctagga tgcttggagg 120

tgaagaagcg aggcccaaca gctggccctg gcaggtctcc ctgcagtaca gctccaatgg 180

ccagtggtac cacacctgcg gagggtccct gatagccaac agctgggtcc tgacggctgc 240

ccactgcatc agctcctccg ggatctaccg cgtgatgctg ggccagcata acctctacgt 300

tgcagagtcc ggctcgctgg ccgtcagtgt ctctaagatt gtggtgcaca aggactggaa 360

ctccgaccag gtctccaaag ggaacgacat tgccctgctc aaactggcta accccgtctc 420

cctcaccgac aagatccagc tggcctgcct ccctcctgcc ggcaccattc tacccaacaa 480

ctacccctgc tacgtcacgg gctggggaag gctgcagacc aacggggctc tccctgatga 540

cctgaagcag ggccggttgc tggttgtgga ctatgccacc tgctccagct ctggctggtg 600

gggcagcacc gtgaagacga atatgatctg tgctgggggt gatggcgtga tatgcacctg 660

caacggagac tccggtgggc cgctgaactg tcaggcatct gacggccggt gggaggtgca 720

tggcatcggc agcctcacgt cggtccttgg ttgcaactac tactacaagc cctccatctt 780

cacgcgggtc tccaactaca acgactggat caattcggtg attgcaaata actaaccaaa 840

agaagtccct gggactgttt cagacttgga aaggtcacag aaggaaaata atattatata 900

aagtgacaac tatgcaaatc acaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 941

<210> 26

<211> 269

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Elastase-2B precursor

<400> 26

Met Ile Arg Thr Leu Leu Leu Ser Thr Leu Val Ala Gly Ala Leu Ser

1 5 10 15

Cys Gly Val Ser Thr Tyr Ala Pro Asp Met Ser Arg Met Leu Gly Gly

20 25 30

Glu Glu Ala Arg Pro Asn Ser Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Gln Tyr

35 40 45

Ser Ser Asn Gly Gln Trp Tyr His Thr Cys Gly Gly Ser Leu Ile Ala

50 55 60

Asn Ser Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Ile Ser Ser Ser Arg Ile

65 70 75 80

Tyr Arg Val Met Leu Gly Gln His Asn Leu Tyr Val Ala Glu Ser Gly

85 90 95

Ser Leu Ala Val Ser Val Ser Lys Ile Val Val His Lys Asp Trp Asn

100 105 110

Ser Asn Gln Val Ser Lys Gly Asn Asp Ile Ala Leu Leu Lys Leu Ala

115 120 125

Asn Pro Val Ser Leu Thr Asp Lys Ile Gln Leu Ala Cys Leu Pro Pro

130 135 140

Ala Gly Thr Ile Leu Pro Asn Asn Tyr Pro Cys Tyr Val Thr Gly Trp

145 150 155 160

Gly Arg Leu Gln Thr Asn Gly Ala Leu Pro Asp Asp Leu Lys Gln Gly

165 170 175

Arg Leu Leu Val Val Asp Tyr Ala Thr Cys Ser Ser Ser Gly Trp Trp

180 185 190

Gly Ser Thr Val Lys Thr Asn Met Ile Cys Ala Gly Gly Asp Gly Val

195 200 205

Ile Cys Thr Cys Asn Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Asn Cys Gln Ala

210 215 220

Ser Asp Gly Arg Trp Glu Val His Gly Ile Gly Ser Leu Thr Ser Val

225 230 235 240

Leu Gly Cys Asn Tyr Tyr Tyr Lys Pro Ser Ile Phe Thr Arg Val Ser

245 250 255

Asn Tyr Asn Asp Trp Ile Asn Ser Val Ile Ala Asn Asn

260 265

<210> 27

<211> 241

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Elastase-2B mature

<400> 27

Met Leu Gly Gly Glu Glu Ala Arg Pro Asn Ser Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu Gln Tyr Ser Ser Asn Gly Gln Trp Tyr His Thr Cys Gly Gly
20 25 30

Ser Leu Ile Ala Asn Ser Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Ile Ser
35 40 45

Ser Ser Arg Ile Tyr Arg Val Met Leu Gly Gln His Asn Leu Tyr Val
50 55 60

Ala Glu Ser Gly Ser Leu Ala Val Ser Val Ser Lys Ile Val Val His
65 70 75 80

Lys Asp Trp Asn Ser Asn Gln Val Ser Lys Gly Asn Asp Ile Ala Leu
85 90 95

Leu Lys Leu Ala Asn Pro Val Ser Leu Thr Asp Lys Ile Gln Leu Ala
100 105 110

Cys Leu Pro Pro Ala Gly Thr Ile Leu Pro Asn Asn Tyr Pro Cys Tyr
115 120 125

Val Thr Gly Trp Gly Arg Leu Gln Thr Asn Gly Ala Leu Pro Asp Asp
130 135 140

Leu Lys Gln Gly Arg Leu Leu Val Val Asp Tyr Ala Thr Cys Ser Ser
145 150 155 160

Ser Gly Trp Trp Gly Ser Thr Val Lys Thr Asn Met Ile Cys Ala Gly
165 170 175

Gly Asp Gly Val Ile Cys Thr Cys Asn Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu
180 185 190

Asn Cys Gln Ala Ser Asp Gly Arg Trp Glu Val His Gly Ile Gly Ser
195 200 205

Leu Thr Ser Val Leu Gly Cys Asn Tyr Tyr Tyr Lys Pro Ser Ile Phe
210 215 220

Thr Arg Val Ser Asn Tyr Asn Asp Trp Ile Asn Ser Val Ile Ala Asn

225 230 235 240

Asn

<210> 28

<211> 938

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Neutrophil elastase precursor

<400> 28

gcacggaggg gcagagaccc cggagcccca gccccaccat gaccctcggc cgccgactcg 60

cgtgtctttt cctcgcctgt gtcctgccgg ccttgctgct ggggggcacc gcgctggcct 120

cggagattgt ggggggccgg cgagcgcggc cccacgcgtg gcccttcatg gtgtccctgc 180

agctgcgcgg aggccacttc tgcggcgcca ccctgattgc gcccaacttc gtcatgtcgg 240

ccgcgcactg cgtggcgaat gtaaacgtcc gcgcggtgcg ggtggtcctg ggagcccata 300

acctctcgcg gcgggagccc acccggcagg tgttcgccgt gcagcgcatc ttcgaaaacg 360

gctacgaccc cgtaaacttg ctcaacgaca tcgtgattct ccagctcaac gggtcggcca 420

ccatcaacgc caacgtgcag gtggcccagc tgccggctca gggacgccgc ctgggcaacg 480

gggtgcagtg cctggccatg ggctggggcc ttctgggcag gaaccgtggg atcgccagcg 540

tcctgcagga gctcaacgtg acggtggtga cgtccctctg ccgtcgcagc aacgtctgca 600

ctctcgtgag gggccggcag gccggcgtct gtttcgggga ctccggcagc cccttggtct 660

gcaacgggct aatccacgga attgcctcct tcgtccgggg aggctgcgcc tcagggctct 720

accccgatgc ctttgccccg gtggcacagt ttgtaaactg gatcgactct atcatccaac 780

gctccgagga caacccctgt ccccaccccc gggacccgga cccggccagc aggacccact 840

gagaagggct gcccgggtca cctcagctgc ccacacccac actctccagc atctggcaca 900

ataaacattc tctgttttgt agaaaaaaaa aaaaaaaa 938

<210> 29

<211> 267

<212> PRT

<213> Homno sapiens

<220>

<223> Neutrophil elastase precursor

<400> 29

Met Thr Leu Gly Arg Arg Leu Ala Cys Leu Phe Leu Ala Cys Val Leu
1 5 10 15

Pro Ala Leu Leu Leu Gly Gly Thr Ala Leu Ala Ser Glu Ile Val Gly
20 25 30

Gly Arg Arg Ala Arg Pro His Ala Trp Pro Phe Met Val Ser Leu Gln
35 40 45

Leu Arg Gly Gly His Phe Cys Gly Ala Thr Leu Ile Ala Pro Asn Phe
50 55 60

Val Met Ser Ala Ala His Cys Val Ala Asn Val Asn Val Arg Ala Val
65 70 75 80

Arg Val Val Leu Gly Ala His Asn Leu Ser Arg Arg Glu Pro Thr Arg
85 90 95

Gln Val Phe Ala Val Gln Arg Ile Phe Glu Asn Gly Tyr Asp Pro Val
100 105 110

Asn Leu Leu Asn Asp Ile Val Ile Leu Gln Leu Asn Gly Ser Ala Thr
115 120 125

Ile Asn Ala Asn Val Gln Val Ala Gln Leu Pro Ala Gln Gly Arg Arg
130 135 140

Leu Gly Asn Gly Val Gln Cys Leu Ala Met Gly Trp Gly Leu Leu Gly
145 150 155 160

Arg Asn Arg Gly Ile Ala Ser Val Leu Gln Glu Leu Asn Val Thr Val
165 170 175

Val Thr Ser Leu Cys Arg Arg Ser Asn Val Cys Thr Leu Val Arg Gly
180 185 190

Arg Gln Ala Gly Val Cys Phe Gly Asp Ser Gly Ser Pro Leu Val Cys
195 200 205

Asn Gly Leu Ile His Gly Ile Ala Ser Phe Val Arg Gly Gly Cys Ala
210 215 220

Ser Gly Leu Tyr Pro Asp Ala Phe Ala Pro Val Ala Gln Phe Val Asn

225 230 235 240

Trp Ile Asp Ser Ile Ile Gln Arg Ser Glu Asp Asn Pro Cys Pro His
245 250 255
Pro Arg Asp Pro Asp Pro Ala Ser Arg Thr His
260 265

<210> 30
<211> 238
<212> PRT
<213> Homno sapiens
<220>
<223> Neutrophil elastase mature
<400> 30

Ile Val Gly Gly Arg Arg Ala Arg Pro His Ala Trp Pro Phe Met Val
1 5 10 15

Ser Leu Gln Leu Arg Gly Gly His Phe Cys Gly Ala Thr Leu Ile Ala
20 25 30
Pro Asn Phe Val Met Ser Ala Ala His Cys Val Ala Asn Val Asn Val
35 40 45
Arg Ala Val Arg Val Val Leu Gly Ala His Asn Leu Ser Arg Arg Glu
50 55 60
Pro Thr Arg Gln Val Phe Ala Val Gln Arg Ile Phe Glu Asn Gly Tyr
65 70 75 80

Asp Pro Val Asn Leu Leu Asn Asp Ile Val Ile Leu Gln Leu Asn Gly
85 90 95
Ser Ala Thr Ile Asn Ala Asn Val Gln Val Ala Gln Leu Pro Ala Gln
100 105 110
Gly Arg Arg Leu Gly Asn Gly Val Gln Cys Leu Ala Met Gly Trp Gly
115 120 125
Leu Leu Gly Arg Asn Arg Gly Ile Ala Ser Val Leu Gln Glu Leu Asn
130 135 140

Val Thr Val Val Thr Ser Leu Cys Arg Arg Ser Asn Val Cys Thr Leu
145 150 155 160
Val Arg Gly Arg Gln Ala Gly Val Cys Phe Gly Asp Ser Gly Ser Pro

165 170 175

Leu Val Cys Asn Gly Leu Ile His Gly Ile Ala Ser Phe Val Arg Gly

180 185 190

Gly Cys Ala Ser Gly Leu Tyr Pro Asp Ala Phe Ala Pro Val Ala Gln

195 200 205

Phe Val Asn Trp Ile Asp Ser Ile Ile Gln Arg Ser Glu Asp Asn Pro

210 215 220

Cys Pro His Pro Arg Asp Pro Asp Pro Ala Ser Arg Thr His

225 230 235

<210> 31

<211> 1001

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Proteinase-3 precursor

<400> 31

cgtgggtgca ccctggaccc caccatggct caccggcccc ccagccctgc cctggcgtcc 60

gtgctgctgg ccttgctgct gagcggtgct gcccgagctg cggagatcgt gggcgggcac 120

gaggcgcagc cacactcccg gccctacatg gcctccctgc agatgcgggg gaacccgggc 180

agccacttct gcggaggcac cttgatccac cccagcttcg tgctgacggc cgcgcactgc 240

ctgcgggaca taccccagcg cctggtgaac gtggtgctcg gagcccacaa cgtgcggacg 300

caggagccca cccagcagca cttctcggtg gctcaggtgt ttctgaacaa ctacgacgcg 360

gagaacaaac tgaacgacgt tctcctcatc cagctgagca gcccagccaa cctcagtgcc 420

tccgtcgcca cagtccagct gccacagcag gaccagccag tgccccacgg cacccagtgc 480

ctggccatgg gctggggccg cgtgggtgcc cacgaccccc cagcccaggt cctgcaggag 540

ctcaatgtca ccgtggtcac cttcttctgc cggccacata acatttgcac tttcgtccct 600

cgccgcaagg ccggcatctg cttcggagac tcaggtggcc ccctgatctg tgatggcatc 660

atccaaggaa tagactcctt cgtgatctgg ggatgtgcca cccgcctttt ccctgacttc 720

ttcacgcggg tagccctcta cgtggactgg atccgttcca cgctgcgccg tgtggaggcc 780

aagggccgcc cctgaaccgc ccctcccaca gcgctggccg ggaccccgag cctggctcca 840

aaccctcgag gcggatcttt ggacagaagc agctcttccc cgaacactgt ggcgtccggg 900

acggccccac ccgtcccccc acactccctc ccacggggct ccgggagaca ggccggccct 960

gcacctcacc ccaccgtgac ctcaataaac gttgaaactc c 1001

<210> 32

<211> 256

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Proteinase-3 precursor

<400> 32

Met Ala His Arg Pro Pro Ser Pro Ala Leu Ala Ser Val Leu Leu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Ser Gly Ala Ala Arg Ala Ala Glu Ile Val Gly Gly His
20 25 30

Glu Ala Gln Pro His Ser Arg Pro Tyr Met Ala Ser Leu Gln Met Arg
35 40 45

Gly Asn Pro Gly Ser His Phe Cys Gly Gly Thr Leu Ile His Pro Ser
50 55 60

Phe Val Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Arg Asp Ile Pro Gln Arg Leu
65 70 75 80

Val Asn Val Val Leu Gly Ala His Asn Val Arg Thr Gln Glu Pro Thr
85 90 95

Gln Gln His Phe Ser Val Ala Gln Val Phe Leu Asn Asn Tyr Asp Ala
100 105 110

Glu Asn Lys Leu Asn Asp Val Leu Leu Ile Gln Leu Ser Ser Pro Ala
115 120 125

Asn Leu Ser Ala Ser Val Ala Thr Val Gln Leu Pro Gln Gln Asp Gln
130 135 140

Pro Val Pro His Gly Thr Gln Cys Leu Ala Met Gly Trp Gly Arg Val
145 150 155 160

Gly Ala His Asp Pro Pro Ala Gln Val Leu Gln Glu Leu Asn Val Thr
165 170 175

Val Val Thr Phe Phe Cys Arg Pro His Asn Ile Cys Thr Phe Val Pro
180 185 190

Arg Arg Lys Ala Gly Ile Cys Phe Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ile
195 200 205
Cys Asp Gly Ile Ile Gln Gly Ile Asp Ser Phe Val Ile Trp Gly Cys
210 215 220
Ala Thr Arg Leu Phe Pro Asp Phe Phe Thr Arg Val Ala Leu Tyr Val
225 230 235 240
Asp Trp Ile Arg Ser Thr Leu Arg Arg Val Glu Ala Lys Gly Arg Pro
245 250 255

<210> 33
<211> 221
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Proteinase-3 mature

<400> 33
Ile Val Gly Gly His Glu Ala Gln Pro His Ser Arg Pro Tyr Met Ala
1 5 10 15
Ser Leu Gln Met Arg Gly Asn Pro Gly Ser His Phe Cys Gly Gly Thr
20 25 30
Leu Ile His Pro Ser Phe Val Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Arg Asp
35 40 45
Ile Pro Gln Arg Leu Val Asn Val Val Leu Gly Ala His Asn Val Arg

50 55 60
Thr Gln Glu Pro Thr Gln Gln His Phe Ser Val Ala Gln Val Phe Leu
65 70 75 80
Asn Asn Tyr Asp Ala Glu Asn Lys Leu Asn Asp Val Leu Leu Ile Gln
85 90 95
Leu Ser Ser Pro Ala Asn Leu Ser Ala Ser Val Ala Thr Val Gln Leu
100 105 110

Pro Gln Gln Asp Gln Pro Val Pro His Gly Thr Gln Cys Leu Ala Met

115 120 125

Gly Trp Gly Arg Val Gly Ala His Asp Pro Pro Ala Gln Val Leu Gln

130 135 140

Glu Leu Asn Val Thr Val Val Thr Phe Phe Cys Arg Pro His Asn Ile

145 150 155 160

Cys Thr Phe Val Pro Arg Arg Lys Ala Gly Ile Cys Phe Gly Asp Ser

165 170 175

Gly Gly Pro Leu Ile Cys Asp Gly Ile Ile Gln Gly Ile Asp Ser Phe

180 185 190

Val Ile Trp Gly Cys Ala Thr Arg Leu Phe Pro Asp Phe Phe Thr Arg

195 200 205

Val Ala Leu Tyr Val Asp Trp Ile Arg Ser Thr Leu Arg

210 215 220

<210> 34

<211> 846

<212> DNA

<213> Rattus sp.

<220>

<223> endogenous vascular elastase

<400> 34

atgcacagct ccgtgtacct cgtggctctg gtggtcctgg aggcggctgt atgtgttgcg 60

cagccccgag gtcggattct gggtggccag gaggccatgg cccatgctcg gccctacatg 120

gcttcagtgc aagtgaatgg cacgcacgtg tgcggtggca ccctggtgga tgagcagtgg 180

gtgctgagcg ccgcgcactg catggatgga gtgaccaagg atgaggttgt gcaggtgctc 240

ctgggtgccc actccctgtc cagtcctgaa ccctacaagc atttgtatga tgtgcaaagt 300

gtagtgcttc acccgggcag ccggcctgac agcgttgagg acgacctcat gctctttaag 360

ctctcccaca atgcctcact gggtccccat gtgagacccc tgcccttgca acgcgaggac 420

cgggaggtga aacccggcac gctctgcgat gtggccggtt ggggcgtggt cactcatgcg 480

ggacgcaggc ccgatgtcct gcagcaactg acagtgtcaa tcatggaccg gaacacctgc 540

aatctgcgca cgtaccatga tggggcaatc accaagaaca tgatgtgtgc agagagcaac 600

cgcagggaca cttgcagggg cgactccggc ggtcctctgg tgtgcgggga tgcggtcgaa 660

gctgtggtta cgtggggatc tcgagtctgt ggcaaccgga gaaagccagg tgtctttacc 720

cgcgtggcaa cctacgtgcc gtggattgaa aacgttctga gtggtaacgt gagtgttaac 780

gtgacggcct gaggggacac cggagaccgt gactcacaat aaatgcatgc atctaaaaaa 840

aaaaaa 846

<210> 35

<211> 262

<212> PRT

<213> Rattus sp.

<220>

<223> Endogenous vascular elastase precursor

<400> 35

His Ser Ser Val Tyr Leu Val Ala Leu Val Val Leu Glu Ala Ala Val

1 5 10 15

Cys Val Ala Gln Pro Arg Gly Arg Ile Leu Gly Gly Gln Glu Ala Met

20 25 30

Ala His Ala Arg Pro Tyr Met Ala Ser Val Gln Val Asn Gly Thr His

35 40 45

Val Cys Gly Gly Thr Leu Val Asp Glu Gln Trp Val Leu Ser Ala Ala

50 55 60

His Cys Met Asp Gly Val Thr Lys Asp Glu Val Val Gln Val Leu Leu

65 70 75 80

Gly Ala His Ser Leu Ser Ser Pro Glu Pro Tyr Lys His Leu Tyr Asp

85 90 95

Val Gln Ser Val Val Leu His Pro Gly Ser Arg Pro Asp Ser Val Glu

100 105 110

Asp Asp Leu Met Leu Phe Lys Leu Ser His Asn Ala Ser Leu Gly Pro

115 120 125

His Val Arg Pro Leu Pro Leu Gln Arg Glu Asp Arg Glu Val Lys Pro

130 135 140

Gly Thr Leu Cys Asp Val Ala Gly Trp Gly Val Val Thr His Ala Gly

145 150 155 160

Arg Arg Pro Asp Val Leu Gln Gln Leu Thr Val Ser Ile Met Asp Arg
165 170 175
Asn Thr Cys Asn Leu Arg Thr Tyr His Asp Gly Ala Ile Thr Lys Asn
180 185 190
Met Met Cys Ala Glu Ser Asn Arg Arg Asp Thr Cys Arg Gly Asp Ser

195 200 205
Gly Gly Pro Leu Val Cys Gly Asp Ala Val Glu Ala Val Val Thr Trp
210 215 220
Gly Ser Arg Val Cys Gly Asn Arg Arg Lys Pro Gly Val Phe Thr Arg
225 230 235 240
Val Ala Thr Tyr Val Pro Trp Ile Glu Asn Val Leu Ser Gly Asn Val
245 250 255
Ser Val Asn Val Thr Ala
260

<210> 36
<211> 238
<212> PRT
<213> Rattus sp.
<220>
<223> endogenous vascular elastase mature
<400> 36
Ile Leu Gly Gly Gln Glu Ala Met Ala His Ala Arg Pro Tyr Met Ala
1 5 10 15
Ser Val Gln Val Asn Gly Thr His Val Cys Gly Gly Thr Leu Val Asp
20 25 30
Glu Gln Trp Val Leu Ser Ala Ala His Cys Met Asp Gly Val Thr Lys
35 40 45

Asp Glu Val Val Gln Val Leu Leu Gly Ala His Ser Leu Ser Ser Pro
50 55 60
Glu Pro Tyr Lys His Leu Tyr Asp Val Gln Ser Val Val Leu His Pro
65 70 75 80
Gly Ser Arg Pro Asp Ser Val Glu Asp Asp Leu Met Leu Phe Lys Leu

85 90 95

Ser His Asn Ala Ser Leu Gly Pro His Val Arg Pro Leu Pro Leu Gln

100 105 110

Arg Glu Asp Arg Glu Val Lys Pro Gly Thr Leu Cys Asp Val Ala Gly

115 120 125

Trp Gly Val Val Thr His Ala Gly Arg Arg Pro Asp Val Leu Gln Gln

130 135 140

Leu Thr Val Ser Ile Met Asp Arg Asn Thr Cys Asn Leu Arg Thr Tyr

145 150 155 160

His Asp Gly Ala Ile Thr Lys Asn Met Met Cys Ala Glu Ser Asn Arg

165 170 175

Arg Asp Thr Cys Arg Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Gly Asp

180 185 190

Ala Val Glu Ala Val Val Thr Trp Gly Ser Arg Val Cys Gly Asn Arg

195 200 205

Arg Lys Pro Gly Val Phe Thr Arg Val Ala Thr Tyr Val Pro Trp Ile

210 215 220

Glu Asn Val Leu Ser Gly Asn Val Ser Val Asn Val Thr Ala

225 230 235

<210> 37

<211> 924

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Cathepsin G precursor

<400> 37

gcacagcagc aactgactgg gcagcctttc aggaaagatg cagccactcc tgcttctgct 60

ggcctttctc ctacccactg gggctgaggc aggggagatc atcggaggcc gggagagcag 120

gccccactcc cgcccctaca tggcgtatct tcagatccag agtccagcag gtcagagcag 180

atgtggaggg ttcctggtgc gagaagactt tgtgctgaca gcagctcatt gctggggaag 240

caatataaat gtcaccctgg gcgcccacaa tatccagaga cgggaaaaca cccagcaaca 300

catcactgcg cgcagagcca tccgccaccc tcaatataat cagcggacca tccagaatga 360

catcatgtta ttgcagctga gcagaagagt cagacggaat cgaaacgtga acccagtggc 420
tctgcctaga gcccaggagg gactgagacc cgggacgctg tgcactgtgg ccggctgggg 480
cagggtcagc atgaggaggg gaacagatac actccgagag gtgcagctga gagtgcagag 540
ggataggcag tgcctccgca tcttcggttc ctacgacccc cgaaggcaga tttgtgtggg 600
ggaccggcgg gaacggaagg ctgccttcaa gggggattcc ggaggccccc tgctgtgtaa 660
caatgtggcc cacggcatcg tctcctatgg aaagtcgtca ggggttcctc cagaagtctt 720
caccagggtc tcaagtttcc tgccctggat aaggacaaca atgagaagct tcaaactgct 780
ggatcagatg gagacccccc tgtgactgac tcttcttctc ggggacacag gccagctcca 840

cagtgttgcc agagccttaa taaacgtcca cagagtataa ataaccaatt cctcatttgt 900
tcattaaacg tcattcagta ctta 924

<210> 38
<211> 255
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Cathepsin G precursor
<400> 38

Met Gln Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ala Phe Leu Leu Pro Thr Gly Ala
1 5 10 15
Glu Ala Gly Glu Ile Ile Gly Gly Arg Glu Ser Arg Pro His Ser Arg
20 25 30

Pro Tyr Met Ala Tyr Leu Gln Ile Gln Ser Pro Ala Gly Gln Ser Arg
35 40 45
Cys Gly Gly Phe Leu Val Arg Glu Asp Phe Val Leu Thr Ala Ala His
50 55 60
Cys Trp Gly Ser Asn Ile Asn Val Thr Leu Gly Ala His Asn Ile Gln
65 70 75 80
Arg Arg Glu Asn Thr Gln Gln His Ile Thr Ala Arg Arg Ala Ile Arg
85 90 95

His Pro Gln Tyr Asn Gln Arg Thr Ile Gln Asn Asp Ile Met Leu Leu

100 105 110

Gln Leu Ser Arg Arg Val Arg Arg Asn Arg Asn Val Asn Pro Val Ala

115 120 125

Leu Pro Arg Ala Gln Glu Gly Leu Arg Pro Gly Thr Leu Cys Thr Val

130 135 140

Ala Gly Trp Gly Arg Val Ser Met Arg Arg Gly Thr Asp Thr Leu Arg

145 150 155 160

Glu Val Gln Leu Arg Val Gln Arg Asp Arg Gln Cys Leu Arg Ile Phe

165 170 175

Gly Ser Tyr Asp Pro Arg Arg Gln Ile Cys Val Gly Asp Arg Arg Glu

180 185 190

Arg Lys Ala Ala Phe Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Leu Cys Asn

195 200 205

Asn Val Ala His Gly Ile Val Ser Tyr Gly Lys Ser Ser Gly Val Pro

210 215 220

Pro Glu Val Phe Thr Arg Val Ser Ser Phe Leu Pro Trp Ile Arg Thr

225 230 235 240

Thr Met Arg Ser Phe Lys Leu Leu Asp Gln Met Glu Thr Pro Leu

245 250 255

<210> 39

<211> 235

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Cathepsin G mature

<400> 39

Ile Ile Gly Gly Arg Glu Ser Arg Pro His Ser Arg Pro Tyr Met Ala

1 5 10 15

Tyr Leu Gln Ile Gln Ser Pro Ala Gly Gln Ser Arg Cys Gly Gly Phe

20 25 30

Leu Val Arg Glu Asp Phe Val Leu Thr Ala Ala His Cys Trp Gly Ser

35 40 45

Asn Ile Asn Val Thr Leu Gly Ala His Asn Ile Gln Arg Arg Glu Asn
50 55 60
Thr Gln Gln His Ile Thr Ala Arg Arg Ala Ile Arg His Pro Gln Tyr
65 70 75 80
Asn Gln Arg Thr Ile Gln Asn Asp Ile Met Leu Leu Gln Leu Ser Arg

85 90 95
Arg Val Arg Arg Asn Arg Asn Val Asn Pro Val Ala Leu Pro Arg Ala
100 105 110
Gln Glu Gly Leu Arg Pro Gly Thr Leu Cys Thr Val Ala Gly Trp Gly
115 120 125
Arg Val Ser Met Arg Arg Gly Thr Asp Thr Leu Arg Glu Val Gln Leu
130 135 140
Arg Val Gln Arg Asp Arg Gln Cys Leu Arg Ile Phe Gly Ser Tyr Asp

145 150 155 160
Pro Arg Arg Gln Ile Cys Val Gly Asp Arg Arg Glu Arg Lys Ala Ala
165 170 175
Phe Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Leu Cys Asn Asn Val Ala His
180 185 190
Gly Ile Val Ser Tyr Gly Lys Ser Ser Gly Val Pro Pro Glu Val Phe
195 200 205
Thr Arg Val Ser Ser Phe Leu Pro Trp Ile Arg Thr Thr Met Arg Ser

210 215 220
Phe Lys Leu Leu Asp Gln Met Glu Thr Pro Leu
225 230 235
<210> 40
<211> 784
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<223> mast cell chymase precursor
<400> 40
agcatttgct caggcagcct ctctgggaag atgctgcttc ttcctctccc cctgctgctc 60

tttctcttgt gctccagagc tgaagctggg gagatcatcg ggggcacaga atgcaagcca 120

cattcccgcc cctacatggc ctacctggaa attgtaactt ccaacggtcc ctcaaaattt 180

tgtggtggtt tccttataag acggaacttt gtgctgacgg ctgctcattg tgcaggaagg 240

tctataacag tcacccttgg agcccataac ataacagagg aagaagacac atggcagaag 300

cttgaggtta taaagcaatt ccgtcatcca aaatataaca cttctactct tcaccacgat 360

atcatgttac taaagttgaa ggagaaagcc agcctgaccc tggctgtggg gacactcccc 420

ttcccatcac aattcaactt tgtcccacct gggagaatgt gccgggtggc tggctgggga 480

agaacaggtg tgttgaagcc gggctcagac actctgcaag aggtgaagct gagactcatg 540

gatccccagg cctgcagcca cttcagagac tttgaccaca atcttcagct gtgtgtgggc 600

aatcccagga agacaaaatc tgcatttaag ggagactctg ggggccctct tctgtgtgct 660

ggggtggccc agggcatcgt atcctatgga cggtcggatg caaagccccc tgctgtcttc 720

acccgaatct cccattaccg gccctggatc aaccagatcc tgcaggcaaa ttaatcctgg 780

atcc 784

<210> 41

<211> 247

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Mast cell chymase precursor

<400> 41

Met Leu Leu Leu Pro Leu Pro Leu Leu Leu Phe Leu Leu Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ala Glu Ala Gly Glu Ile Ile Gly Gly Thr Glu Cys Lys Pro His Ser
20 25 30

Arg Pro Tyr Met Ala Tyr Leu Glu Ile Val Thr Ser Asn Gly Pro Ser
35 40 45

Lys Phe Cys Gly Gly Phe Leu Ile Arg Arg Asn Phe Val Leu Thr Ala
50 55 60

Ala His Cys Ala Gly Arg Ser Ile Thr Val Thr Leu Gly Ala His Asn
65 70 75 80

Ile Thr Glu Glu Glu Asp Thr Trp Gln Lys Leu Glu Val Ile Lys Gln

85 90 95

Phe Arg His Pro Lys Tyr Asn Thr Ser Thr Leu His His Asp Ile Met
100 105 110
Leu Leu Lys Leu Lys Glu Lys Ala Ser Leu Thr Leu Ala Val Gly Thr
115 120 125
Leu Pro Phe Pro Ser Gln Phe Asn Phe Val Pro Pro Gly Arg Met Cys
130 135 140
Arg Val Ala Gly Trp Gly Arg Thr Gly Val Leu Lys Pro Gly Ser Asp
145 150 155 160

Thr Leu Gln Glu Val Lys Leu Arg Leu Met Asp Pro Gln Ala Cys Ser
165 170 175
His Phe Arg Asp Phe Asp His Asn Leu Gln Leu Cys Val Gly Asn Pro
180 185 190
Arg Lys Thr Lys Ser Ala Phe Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Leu
195 200 205
Cys Ala Gly Val Ala Gln Gly Ile Val Ser Tyr Gly Arg Ser Asp Ala
210 215 220

Lys Pro Pro Ala Val Phe Thr Arg Ile Ser His Tyr Arg Pro Trp Ile
225 230 235 240
Asn Gln Ile Leu Gln Ala Asn
245

<210> 42
<211> 226
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Mast cell chymase mature
<400> 42
Ile Ile Gly Gly Thr Glu Cys Lys Pro His Ser Arg Pro Tyr Met Ala
1 5 10 15
Tyr Leu Glu Ile Val Thr Ser Asn Gly Pro Ser Lys Phe Cys Gly Gly

20 25 30

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

Glu Lys Ala Ser Leu Thr Leu Ala Val Gly Thr Leu Pro Phe Pro Ser
100 105 110
Gln Phe Asn Phe Val Pro Pro Gly Arg Met Cys Arg Val Ala Gly Trp
115 120 125
Gly Arg Thr Gly Val Leu Lys Pro Gly Ser Asp Thr Leu Gln Glu Val
130 135 140
Lys Leu Arg Leu Met Asp Pro Gln Ala Cys Ser His Phe Arg Asp Phe
145 150 155 160

Asp His Asn Leu Gln Leu Cys Val Gly Asn Pro Arg Lys Thr Lys Ser
165 170 175
Ala Phe Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Leu Cys Ala Gly Val Ala
180 185 190
Gln Gly Ile Val Ser Tyr Gly Arg Ser Asp Ala Lys Pro Pro Ala Val
195 200 205
Phe Thr Arg Ile Ser His Tyr Arg Pro Trp Ile Asn Gln Ile Leu Gln
210 215 220

Ala Asn
225

<210> 43
<211> 855
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>

<223> Mast cell tryptase precursor

<400> 43

aggcccacga tgctcctcct tgctccccag atgctgagcc tgctgctgct ggcgctgccc 60

gtcctggcga gcccggccta cgtggcccct gccccaggcc aggccctgca gcaaacgggc 120

attgttgggg ggcaggaggc ccccaggagc aagtggccct ggcaggtgag cctgagagtc 180

cgcggcccat actggatgca cttctgcggg ggctccctca tccaccccca gtgggtgcta 240

accgcggcgc actgcgtgga accggacatc aaggatctgg ccgccctcag ggtgcaactg 300

cgggagcagc acctctacta ccaggaccag ctgctgccgg tcagcaggat catcgtgcac 360

ccacagttct acatcatcca gaccggggcg gacatcgccc tgctggagct ggaggagccc 420

gtgaacatct ccagccacat ccacacggtc acgctgcccc ctgcctcgga gaccttcccc 480

ccggggatgc cgtgctgggt cactggctgg ggcgacgtgg acaataatgt gcacctgccg 540

ccgccatacc cgctgaagga ggtggaagtc cccgtagtgg aaaaccacct ttgcaacgcg 600

gaatatcaca ccggcctcca tacgggccac agctttcaaa tcgtccgcga tgacatgctg 660

tgtgcgggga gcgaaaatca cgactcctgc cagggtgact ctggagggcc cctggtctgc 720

aaggtgaatg gcacctaact gcaggcgggc gtggtcagct gggaggagag ctgtgcccag 780

cccaaccggc ctggcatcta cacccgtgtc acctactact tggactggat ccaccactat 840

gtccccaaga agccc 855

<210> 44

<211> 242

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Mast cell tryptase precursor

<400> 44

Met Leu Leu Leu Ala Pro Gln Met Leu Ser Leu Leu Leu Leu Ala Leu

1 5 10 15

Pro Val Leu Ala Ser Pro Ala Tyr Val Ala Pro Ala Pro Gly Gln Ala

20 25 30

Leu Gln Gln Thr Gly Ile Val Gly Gly Gln Glu Ala Pro Arg Ser Lys

35 40 45

Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu Arg Val Arg Gly Pro Tyr Trp Met His

50 55 60

Phe Cys Gly Gly Ser Leu Ile His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala

65 70 75 80

His Cys Val Glu Pro Asp Ile Lys Asp Leu Ala Ala Leu Arg Val Gln

85 90 95

Leu Arg Glu Gln His Leu Tyr Tyr Gln Asp Gln Leu Leu Pro Val Ser

100 105 110

Arg Ile Ile Val His Pro Gln Phe Tyr Ile Ile Gln Thr Gly Ala Asp

115 120 125

Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Glu Pro Val Asn Ile Ser Ser His Ile

130 135 140

His Thr Val Thr Leu Pro Pro Ala Ser Glu Thr Phe Pro Pro Gly Met

145 150 155 160

Pro Cys Trp Val Thr Gly Trp Gly Asp Val Asp Asn Asn Val His Leu

165 170 175

Pro Pro Pro Tyr Pro Leu Lys Glu Val Glu Val Pro Val Val Glu Asn

180 185 190

His Leu Cys Asn Ala Glu Tyr His Thr Gly Leu His Thr Gly His Ser

195 200 205

Phe Gln Ile Val Arg Asp Asp Met Leu Cys Ala Gly Ser Glu Asn His

210 215 220

Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Lys Val Asn

225 230 235 240

Gly Thr

<210> 45

<211> 205

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Mast cell tryptase mature

<400> 45

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

35 40 45
Asp Ile Lys Asp Leu Ala Ala Leu Arg Val Gln Leu Arg Glu Gln His
50 55 60
Leu Tyr Tyr Gln Asp Gln Leu Leu Pro Val Ser Arg Ile Ile Val His
65 70 75 80
Pro Gln Phe Tyr Ile Ile Gln Thr Gly Ala Asp Ile Ala Leu Leu Glu
85 90 95
Leu Glu Glu Pro Val Asn Ile Ser Ser His Ile His Thr Val Thr Leu

100 105 110
Pro Pro Ala Ser Glu Thr Phe Pro Pro Gly Met Pro Cys Trp Val Thr
115 120 125
Gly Trp Gly Asp Val Asp Asn Asn Val His Leu Pro Pro Pro Tyr Pro
130 135 140
Leu Lys Glu Val Glu Val Pro Val Val Glu Asn His Leu Cys Asn Ala
145 150 155 160
Glu Tyr His Thr Gly Leu His Thr Gly His Ser Phe Gln Ile Val Arg

165 170 175
Asp Asp Met Leu Cys Ala Gly Ser Glu Asn His Asp Ser Cys Gln Gly
180 185 190
Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Lys Val Asn Gly Thr
195 200 205

<210> 46
<211> 2732
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<223> plasmin precursor

<400> 46

aacaacatcc tgggattggg acccactttc tgggcactgc tggccagtcc caaaatggaa 60

cataaggaag tggttcttct acttctttta tttctgaaat caggtcaagg agagcctctg 120

gatgactatg tgaataccca gggggcttca ctgttcagtg tcactaagaa gcagctggga 180

gcaggaagta tagaagaatg tgcagcaaaa tgtgaggagg acgaagaatt cacctgcagg 240

gcattccaat atcacagtaa agagcaacaa tgtgtgataa tggctgaaaa caggaagtcc 300

tccataatca ttaggatgag agatgtagtt ttatttgaaa agaaagtgta tctctcagag 360

tgcaagactg ggaatggaaa gaactacaga gggacgatgt ccaaaacaaa aaatggcatc 420

acctgtcaaa aatggagttc cacttctccc cacagaccta gattctcacc tgctacacac 480

ccctcagagg gactggagga gaactactgc aggaatccag acaacgatcc gcaggggccc 540

tggtgctata ctactgatcc agaaaagaga tatgactact gcgacattct tgagtgtgaa 600

gaggaatgta tgcattgcag tggagaaaac tatgacggca aaatttccaa gaccatgtct 660

ggactggaat gccaggcctg ggactctcag agcccacacg ctcatggata cattccttcc 720

aaatttccaa acaagaacct gaagaagaat tactgtcgta accccgatag ggagctgcgg 780

ccttggtgtt tcaccaccga ccccaacaag cgctgggaac tttgcgacat cccccgctgc 840

acaacacctc caccatcttc tggtcccacc taccagtgtc tgaagggaac aggtgaaaac 900

tatcgcggga atgtggctgt taccgtttcc gggcacacct gtcagcactg gagtgcacag 960

acccctcaca cacataacag gacaccagaa aacttcccct gcaaaaattt ggatgaaaac 1020

tactgccgca atcctgacgg aaaaagggcc ccatggtgcc atacaaccaa cagccaagtg 1080

cggtgggagt actgtaagat accgtcctgt gactcctccc cagtatccac ggaacaattg 1140

gctcccacag caccacctga gctaacccct gtggtccagg actgctacca tggtgatgga 1200

cagagctacc gaggcacatc ctccaccacc accacaggaa agaagtgtca gtcttggtca 1260

tctatgacac cacaccggca ccagaagacc ccagaaaact acccaaatgc tggcctgaca 1320

atgaactact gcaggaatcc agatgccgat aaaggcccct ggtgttttac cacagacccc 1380

agcgtcaggt gggagtactg caacctgaaa aaatgctcag gaacagaagc gagtgttgta 1440

gcacctccgc ctgttgtcct gcttccagat gtagagactc cttccgaaga agactgtatg 1500

tttgggaatg ggaaaggata ccgaggcaag agggcgacca ctgttactgg gacgccatgc 1560

caggactggg ctgcccagga gccccataga cacagcattt tcactccaga gacaaatcca 1620

cgggcgggtc tggaaaaaaa ttactgccgt aaccctgatg gtgatgtagg tggtccctgg 1680

tgctacacga caaatccaag aaaactttac gactactgtg atgtccctca gtgtgcggcc 1740

ccttcatttg attgtgggaa gcctcaagtg gagccgaaga aatgtcctgg aagggttgtg 1800

gggggggtgtg tggcccaccc acattcctgg ccctggcaag tcagtcttag aacaaggttt 1860

ggaatgcact tctgtggagg caccttgata tccccagagt gggtgttgac tgctgcccac 1920

tgcttggaga agtccccaag gccttcatcc tacaaggtca tcctgggtgc acaccaagaa 1980

gtgaatctcg aaccgcatgt tcaggaaata gaagtgtcta ggctgttctt ggagcccaca 2040

cgaaaagata ttgccttgct aaagctaagc agtcctgccg tcatcactga caaagtaatc 2100

ccagcttgtc tgccatcccc aaattatgtg gtcgctgacc ggaccgaatg tttcatcact 2160

ggctggggag aaacccaagg tacttttgga gctggccttc tcaaggaagc ccagctccct 2220

gtgattgaga ataaagtgtg caatcgctat gagtttctga atggaagagt ccaatccacc 2280

gaactctgtg ctgggcattt ggccggaggc actgacagtt gccagggtga cagtggaggt 2340

cctctggttt gcttcgagaa ggacaaatac attttacaag gagtcacttc ttggggtctt 2400

ggctgtgcac gccccaataa gcctggtgtc tatgttcgtg tttcaaggtt tgttacttgg 2460

attgagggag tgatgagaaa taattaattg gacgggagac agagtgacgc actgactcac 2520

ctagaggctg ggacgtgggt agggatttag catgctggaa ataactggca gtaatcaaac 2580

gaagacactg tccccagcta ccagctacgc caaacctcgg cattttttgt gttattttct 2640

gactgctgga ttctgtagta aggtgacata gctatgacat ttgttaaaaa taaactctgt 2700

acttaacttt gatttgagta aattttggtt tt 2732

<210> 47

<211> 810

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> plasmin precursor

<400> 47

Met Glu His Lys Glu Val Val Leu Leu Leu Leu Leu Phe Leu Lys Ser
1 5 10 15

Gly Gln Gly Glu Pro Leu Asp Asp Tyr Val Asn Thr Gln Gly Ala Ser
20 25 30

Leu Phe Ser Val Thr Lys Lys Gln Leu Gly Ala Gly Ser Ile Glu Glu
35 40 45

Cys Ala Ala Lys Cys Glu Glu Asp Glu Glu Phe Thr Cys Arg Ala Phe
50 55 60

Gln Tyr His Ser Lys Glu Gln Gln Cys Val Ile Met Ala Glu Asn Arg

65 70 75 80

Lys Ser Ser Ile Ile Ile Arg Met Arg Asp Val Val Leu Phe Glu Lys
85 90 95
Lys Val Tyr Leu Ser Glu Cys Lys Thr Gly Asn Gly Lys Asn Tyr Arg
100 105 110
Gly Thr Met Ser Lys Thr Lys Asn Gly Ile Thr Cys Gln Lys Trp Ser
115 120 125
Ser Thr Ser Pro His Arg Pro Arg Phe Ser Pro Ala Thr His Pro Ser
130 135 140

Glu Gly Leu Glu Glu Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Asp Pro Gln
145 150 155 160
Gly Pro Trp Cys Tyr Thr Thr Asp Pro Glu Lys Arg Tyr Asp Tyr Cys
165 170 175
Asp Ile Leu Glu Cys Glu Glu Glu Cys Met His Cys Ser Gly Glu Asn
180 185 190
Tyr Asp Gly Lys Ile Ser Lys Thr Met Ser Gly Leu Glu Cys Gln Ala
195 200 205

Trp Asp Ser Gln Ser Pro His Ala His Gly Tyr Ile Pro Ser Lys Phe
210 215 220
Pro Asn Lys Asn Leu Lys Lys Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Arg Glu
225 230 235 240
Leu Arg Pro Trp Cys Phe Thr Thr Asp Pro Asn Lys Arg Trp Glu Leu
245 250 255
Cys Asp Ile Pro Arg Cys Thr Thr Pro Pro Pro Ser Ser Gly Pro Thr
260 265 270

Tyr Gln Cys Leu Lys Gly Thr Gly Glu Asn Tyr Arg Gly Asn Val Ala
275 280 285
Val Thr Val Ser Gly His Thr Cys Gln His Trp Ser Ala Gln Thr Pro
290 295 300
His Thr His Asn Arg Thr Pro Glu Asn Phe Pro Cys Lys Asn Leu Asp
305 310 315 320

Glu Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Gly Lys Arg Ala Pro Trp Cys His
325 330 335

Thr Thr Asn Ser Gln Val Arg Trp Glu Tyr Cys Lys Ile Pro Ser Cys
340 345 350

Asp Ser Ser Pro Val Ser Thr Glu Gln Leu Ala Pro Thr Ala Pro Pro
355 360 365

Glu Leu Thr Pro Val Val Gln Asp Cys Tyr His Gly Asp Gly Gln Ser
370 375 380

Tyr Arg Gly Thr Ser Ser Thr Thr Thr Thr Gly Lys Lys Cys Gln Ser
385 390 395 400

Trp Ser Ser Met Thr Pro His Arg His Gln Lys Thr Pro Glu Asn Tyr
405 410 415

Pro Asn Ala Gly Leu Thr Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Asp
420 425 430

Lys Gly Pro Trp Cys Phe Thr Thr Asp Pro Ser Val Arg Trp Glu Tyr
435 440 445

Cys Asn Leu Lys Lys Cys Ser Gly Thr Glu Ala Ser Val Val Ala Pro
450 455 460

Pro Pro Val Val Leu Leu Pro Asp Val Glu Thr Pro Ser Glu Glu Asp
465 470 475 480

Cys Met Phe Gly Asn Gly Lys Gly Tyr Arg Gly Lys Arg Ala Thr Thr
485 490 495

Val Thr Gly Thr Pro Cys Gln Asp Trp Ala Ala Gln Glu Pro His Arg
500 505 510

His Ser Ile Phe Thr Pro Glu Thr Asn Pro Arg Ala Gly Leu Glu Lys
515 520 525

Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Gly Asp Val Gly Gly Pro Trp Cys Tyr
530 535 540

Thr Thr Asn Pro Arg Lys Leu Tyr Asp Tyr Cys Asp Val Pro Gln Cys
545 550 555 560

Ala Ala Pro Ser Phe Asp Cys Gly Lys Pro Gln Val Glu Pro Lys Lys

565 570 575

Cys Pro Gly Arg Val Val Gly Gly Cys Val Ala His Pro His Ser Trp

580 585 590

Pro Trp Gln Val Ser Leu Arg Thr Arg Phe Gly Met His Phe Cys Gly

595 600 605

Gly Thr Leu Ile Ser Pro Glu Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Leu

610 615 620

Glu Lys Ser Pro Arg Pro Ser Ser Tyr Lys Val Ile Leu Gly Ala His

625 630 635 640

Gln Glu Val Asn Leu Glu Pro His Val Gln Glu Ile Glu Val Ser Arg

645 650 655

Leu Phe Leu Glu Pro Thr Arg Lys Asp Ile Ala Leu Leu Lys Leu Ser

660 665 670

Ser Pro Ala Val Ile Thr Asp Lys Val Ile Pro Ala Cys Leu Pro Ser

675 680 685

Pro Asn Tyr Val Val Ala Asp Arg Thr Glu Cys Phe Ile Thr Gly Trp

690 695 700

Gly Glu Thr Gln Gly Thr Phe Gly Ala Gly Leu Leu Lys Glu Ala Gln

705 710 715 720

Leu Pro Val Ile Glu Asn Lys Val Cys Asn Arg Tyr Glu Phe Leu Asn

725 730 735

Gly Arg Val Gln Ser Thr Glu Leu Cys Ala Gly His Leu Ala Gly Gly

740 745 750

Thr Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Phe Glu

755 760 765

Lys Asp Lys Tyr Ile Leu Gln Gly Val Thr Ser Trp Gly Leu Gly Cys

770 775 780

Ala Arg Pro Asn Lys Pro Gly Val Tyr Val Arg Val Ser Arg Phe Val

785 790 795 800

Thr Trp Ile Glu Gly Val Met Arg Asn Asn

805 810

<210> 48

<211> 713

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> plasmin mature

<400> 48

Val Tyr Leu Ser Glu Cys Lys Thr Gly Asn Gly Lys Asn Tyr Arg Gly
1 5 10 15

Thr Met Ser Lys Thr Lys Asn Gly Ile Thr Cys Gln Lys Trp Ser Ser
20 25 30

Thr Ser Pro His Arg Pro Arg Phe Ser Pro Ala Thr His Pro Ser Glu
35 40 45

Gly Leu Glu Glu Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Asn Asp Pro Gln Gly
50 55 60

Pro Trp Cys Tyr Thr Thr Asp Pro Glu Lys Arg Tyr Asp Tyr Cys Asp
65 70 75 80

Ile Leu Glu Cys Glu Glu Glu Cys Met His Cys Ser Gly Glu Asn Tyr
85 90 95

Asp Gly Lys Ile Ser Lys Thr Met Ser Gly Leu Glu Cys Gln Ala Trp
100 105 110

Asp Ser Gln Ser Pro His Ala His Gly Tyr Ile Pro Ser Lys Phe Pro
115 120 125

Asn Lys Asn Leu Lys Lys Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Arg Glu Leu
130 135 140

Arg Pro Trp Cys Phe Thr Thr Asp Pro Asn Lys Arg Trp Glu Leu Cys
145 150 155 160

Asp Ile Pro Arg Cys Thr Thr Pro Pro Pro Ser Ser Gly Pro Thr Tyr
165 170 175

Gln Cys Leu Lys Gly Thr Gly Glu Asn Tyr Arg Gly Asn Val Ala Val
180 185 190

Thr Val Ser Gly His Thr Cys Gln His Trp Ser Ala Gln Thr Pro His

195 200 205

Thr His Asn Arg Thr Pro Glu Asn Phe Pro Cys Lys Asn Leu Asp Glu

210 215 220

Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Gly Lys Arg Ala Pro Trp Cys His Thr

225 230 235 240

Thr Asn Ser Gln Val Arg Trp Glu Tyr Cys Lys Ile Pro Ser Cys Asp

245 250 255

Ser Ser Pro Val Ser Thr Glu Gln Leu Ala Pro Thr Ala Pro Pro Glu

260 265 270

Leu Thr Pro Val Val Gln Asp Cys Tyr His Gly Asp Gly Gln Ser Tyr

275 280 285

Arg Gly Thr Ser Ser Thr Thr Thr Thr Gly Lys Lys Cys Gln Ser Trp

290 295 300

Ser Ser Met Thr Pro His Arg His Gln Lys Thr Pro Glu Asn Tyr Pro

305 310 315 320

Asn Ala Gly Leu Thr Met Asn Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Ala Asp Lys

325 330 335

Gly Pro Trp Cys Phe Thr Thr Asp Pro Ser Val Arg Trp Glu Tyr Cys

340 345 350

Asn Leu Lys Lys Cys Ser Gly Thr Glu Ala Ser Val Val Ala Pro Pro

355 360 365

Pro Val Val Leu Leu Pro Asp Val Glu Thr Pro Ser Glu Glu Asp Cys

370 375 380

Met Phe Gly Asn Gly Lys Gly Tyr Arg Gly Lys Arg Ala Thr Thr Val

385 390 395 400

Thr Gly Thr Pro Cys Gln Asp Trp Ala Ala Gln Glu Pro His Arg His

405 410 415

Ser Ile Phe Thr Pro Glu Thr Asn Pro Arg Ala Gly Leu Glu Lys Asn

420 425 430

Tyr Cys Arg Asn Pro Asp Gly Asp Val Gly Gly Pro Trp Cys Tyr Thr

435 440 445

```
Thr Asn Pro Arg Lys Leu Tyr Asp Tyr Cys Asp Val Pro Gln Cys Ala
    450                 455                 460
Ala Pro Ser Phe Asp Cys Gly Lys Pro Gln Val Glu Pro Lys Lys Cys

465                 470                 475                 480
Pro Gly Arg Val Val Gly Gly Cys Val Ala His Pro His Ser Trp Pro
                485                 490                 495
Trp Gln Val Ser Leu Arg Thr Arg Phe Gly Met His Phe Cys Gly Gly
            500                 505                 510
Thr Leu Ile Ser Pro Glu Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Glu
        515                 520                 525
Lys Ser Pro Arg Pro Ser Ser Tyr Lys Val Ile Leu Gly Ala His Gln

    530                 535                 540
Glu Val Asn Leu Glu Pro His Val Gln Glu Ile Glu Val Ser Arg Leu
545                 550                 555                 560
Phe Leu Glu Pro Thr Arg Lys Asp Ile Ala Leu Leu Lys Leu Ser Ser
                565                 570                 575
Pro Ala Val Ile Thr Asp Lys Val Ile Pro Ala Cys Leu Pro Ser Pro
            580                 585                 590
Asn Tyr Val Val Ala Asp Arg Thr Glu Cys Phe Ile Thr Gly Trp Gly

        595                 600                 605
Glu Thr Gln Gly Thr Phe Gly Ala Gly Leu Leu Lys Glu Ala Gln Leu
    610                 615                 620
Pro Val Ile Glu Asn Lys Val Cys Asn Arg Tyr Glu Phe Leu Asn Gly
625                 630                 635                 640
Arg Val Gln Ser Thr Glu Leu Cys Ala Gly His Leu Ala Gly Gly Thr
                645                 650                 655
Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Phe Glu Lys

            660                 665                 670
Asp Lys Tyr Ile Leu Gln Gly Val Thr Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala
        675                 680                 685
Arg Pro Asn Lys Pro Gly Val Tyr Val Arg Val Ser Arg Phe Val Thr
```

690 695 700

Trp Ile Glu Gly Val Met Arg Asn Asn

705 710

<210> 49

<211> 1997

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> thrombin precursor

<400> 49

aattcctcag tgacccagga gctgacacac tatggcgcac gtccgaggct tgcagctgcc 60

tggctgcctg gccctggctg ccctgtgtag ccttgtgcac agccagcatg tgttcctggc 120

tcctcagcaa gcacggtcgc tgctccagcg ggtccggcga gccaacacct tcttggagga 180

ggtgcgcaag ggcaacctag agcgagagtg cgtggaggag acgtgcagct acgaggaggc 240

cttcgaggct ctggagtcct ccacggctac ggatgtgttc tgggccaagt acacagcttg 300

tgagacagcg aggacgcctc gagataagct tgctgcatgt ctggaaggta actgtgctga 360

gggtctgggt acgaactacc gagggcatgt gaacatcacc cggtcaggca ttgagtgcca 420

gctatggagg agtcgctacc cacataagcc tgaaatcaac tccactaccc atcctggggc 480

cgacctacag gagaatttct gccgcaaccc cgacagcagc accacgggac cctggtgcta 540

cactacagac cccaccgtga ggaggcagga atgcagcatc cctgtctgtg gccaggatca 600

agtcactgta gcgatgactc cacgctccga aggctccagt gtgaatctgt cacctccatt 660

ggagcagtgt gtccctgatc gggggcagca gtaccagggg cgcctggcgg tgaccacaca 720

tgggctcccc tgcctggcct gggccagcgc acaggccaag gccctgagca agcaccagga 780

cttcaactca gctgtgcagc tggtggagaa cttctgccgc aacccagacg gggatgagga 840

gggcgtgtgg tgctatgtgg ccgggaagcc tggcgacttt gggtactgcg acctcaacta 900

ttgtgaggag gccgtggagg aggagacagg agatgggctg gatgaggact cagacagggc 960

catcgaaggg cgtaccgcca ccagtgagta ccagactttc ttcaatccga ggacctttgg 1020

ctcgggagag gcagactgtg ggctgcgacc tctgttcgag aagaagtcgc tggaggacaa 1080

aaccgaaaga gagctcctgg aatcctacat cgacgggcgc attgtggagg gctcggatgc 1140

agagatcggc atgtcacctt ggcaggtgat gcttttccgg aagagtcccc aggagctgct 1200

gtgtggggcc agcctcatca gtgaccgctg ggtcctcacc gccgcccact gcctcctgta 1260

cccgccctgg gacaagaact tcaccgagaa tgaccttctg gtgcgcattg gcaagcactc 1320

ccgcacaagg tacgagcgaa acattgaaaa gatatccatg ttggaaaaga tctacatcca 1380

ccccaggtac aactggcggg agaacctgga ccgggacatt gccctgatga agctgaagaa 1440

gcctgttgcc ttcagtgact acattcaccc tgtgtgtctg cccgacaggg agacggcagc 1500

cagcttgctc caggctggat acaaggggcg ggtgacaggc tggggcaacc tgaaggagac 1560

gtggacagcc aacgttggta aggggcagcc cagtgtcctg caggtggtga acctgcccat 1620

tgtggagcgg ccggtctgca aggactccac ccggatccgc atcactgaca acatgttctg 1680

tgctggttac aagcctgatg aagggaaacg aggggatgcc tgtgaaggtg acagtggggg 1740

acccctttgtc atgaagagcc cctttaacaa ccgctggtat caaatgggca tcgtctcatg 1800

gggtgaaggc tgtgaccggg atgggaaata tggcttctac acacatgtgt tccgcctgaa 1860

gaagtggata cagaaggtca ttgatcagtt tggagagtag gggccactca tattctgggc 1920

tcctggaacc aatcccgtga aagaattatt tttgtgtttc taaaactatg gttcccaata 1980

aaagtgactc tcagcgg 1997

<210> 50

<211> 622

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> thrombin precursor

<400> 50

Met Ala His Val Arg Gly Leu Gln Leu Pro Gly Cys Leu Ala Leu Ala
1 5 10 15

Ala Leu Cys Ser Leu Val His Ser Gln His Val Phe Leu Ala Pro Gln
20 25 30

Gln Ala Arg Ser Leu Leu Gln Arg Val Arg Arg Ala Asn Thr Phe Leu
35 40 45

Glu Glu Val Arg Lys Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys Val Glu Glu Thr
50 55 60

Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Phe Glu Ala Leu Glu Ser Ser Thr Ala Thr
65 70 75 80

Asp Val Phe Trp Ala Lys Tyr Thr Ala Cys Glu Thr Ala Arg Thr Pro
85 90 95

```
Arg Asp Lys Leu Ala Ala Cys Leu Glu Gly Asn Cys Ala Glu Gly Leu
            100                 105                 110
Gly Thr Asn Tyr Arg Gly His Val Asn Ile Thr Arg Ser Gly Ile Glu
        115                 120                 125
Cys Gln Leu Trp Arg Ser Arg Tyr Pro His Lys Pro Glu Ile Asn Ser
    130                 135                 140
Thr Thr His Pro Gly Ala Asp Leu Gln Glu Asn Phe Cys Arg Asn Pro
145                 150                 155                 160

Asp Ser Ser Thr Thr Gly Pro Trp Cys Tyr Thr Thr Asp Pro Thr Val
                165                 170                 175
Arg Arg Gln Glu Cys Ser Ile Pro Val Cys Gly Gln Asp Gln Val Thr
            180                 185                 190
Val Ala Met Thr Pro Arg Ser Glu Gly Ser Ser Val Asn Leu Ser Pro
        195                 200                 205
Pro Leu Glu Gln Cys Val Pro Asp Arg Gly Gln Gln Tyr Gln Gly Arg
    210                 215                 220

Leu Ala Val Thr Thr His Gly Leu Pro Cys Leu Ala Trp Ala Ser Ala
225                 230                 235                 240
Gln Ala Lys Ala Leu Ser Lys His Gln Asp Phe Asn Ser Ala Val Gln
                245                 250                 255
Leu Val Glu Asn Phe Cys Arg Asn Pro Asp Gly Asp Glu Glu Gly Val
            260                 265                 270
Trp Cys Tyr Val Ala Gly Lys Pro Gly Asp Phe Gly Tyr Cys Asp Leu
        275                 280                 285

Asn Tyr Cys Glu Glu Ala Val Glu Glu Glu Thr Gly Asp Gly Leu Asp
    290                 295                 300
Glu Asp Ser Asp Arg Ala Ile Glu Gly Arg Thr Ala Thr Ser Glu Tyr
305                 310                 315                 320
Gln Thr Phe Phe Asn Pro Arg Thr Phe Gly Ser Gly Glu Ala Asp Cys
                325                 330                 335
Gly Leu Arg Pro Leu Phe Glu Lys Lys Ser Leu Glu Asp Lys Thr Glu
```

340 345 350

Arg Glu Leu Leu Glu Ser Tyr Ile Asp Gly Arg Ile Val Glu Gly Ser
355 360 365

Asp Ala Glu Ile Gly Met Ser Pro Trp Gln Val Met Leu Phe Arg Lys
370 375 380

Ser Pro Gln Glu Leu Leu Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Asp Arg Trp
385 390 395 400

Val Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Leu Tyr Pro Pro Trp Asp Lys Asn
405 410 415

Phe Thr Glu Asn Asp Leu Leu Val Arg Ile Gly Lys His Ser Arg Thr
420 425 430

Arg Tyr Glu Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ser Met Leu Glu Lys Ile Tyr
435 440 445

Ile His Pro Arg Tyr Asn Trp Arg Glu Asn Leu Asp Arg Asp Ile Ala
450 455 460

Leu Met Lys Leu Lys Lys Pro Val Ala Phe Ser Asp Tyr Ile His Pro
465 470 475 480

Val Cys Leu Pro Asp Arg Glu Thr Ala Ala Ser Leu Leu Gln Ala Gly
485 490 495

Tyr Lys Gly Arg Val Thr Gly Trp Gly Asn Leu Lys Glu Thr Trp Thr
500 505 510

Ala Asn Val Gly Lys Gly Gln Pro Ser Val Leu Gln Val Val Asn Leu
515 520 525

Pro Ile Val Glu Arg Pro Val Cys Lys Asp Ser Thr Arg Ile Arg Ile
530 535 540

Thr Asp Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Lys Pro Asp Glu Gly Lys Arg
545 550 555 560

Gly Asp Ala Cys Glu Gly Asp Ser Gly Gly Pro Phe Val Met Lys Ser
565 570 575

Pro Phe Asn Asn Arg Trp Tyr Gln Met Gly Ile Val Ser Trp Gly Glu
580 585 590

Gly Cys Asp Arg Asp Gly Lys Tyr Gly Phe Tyr Thr His Val Phe Arg
595 600 605

Leu Lys Lys Trp Ile Gln Lys Val Ile Asp Gln Phe Gly Glu
610 615 620

<210> 51
<211> 579
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Thrombin mature
<400> 51

Ala Asn Thr Phe Leu Glu Glu Val Arg Lys Gly Asn Leu Glu Arg Glu
1 5 10 15
Cys Val Glu Glu Thr Cys Ser Tyr Glu Glu Ala Phe Glu Ala Leu Glu
20 25 30
Ser Ser Thr Ala Thr Asp Val Phe Trp Ala Lys Tyr Thr Ala Cys Glu

35 40 45
Thr Ala Arg Thr Pro Arg Asp Lys Leu Ala Ala Cys Leu Glu Gly Asn
50 55 60
Cys Ala Glu Gly Leu Gly Thr Asn Tyr Arg Gly His Val Asn Ile Thr
65 70 75 80
Arg Ser Gly Ile Glu Cys Gln Leu Trp Arg Ser Arg Tyr Pro His Lys
85 90 95
Pro Glu Ile Asn Ser Thr Thr His Pro Gly Ala Asp Leu Gln Glu Asn

100 105 110
Phe Cys Arg Asn Pro Asp Ser Ser Thr Thr Gly Pro Trp Cys Tyr Thr
115 120 125
Thr Asp Pro Thr Val Arg Arg Gln Glu Cys Ser Ile Pro Val Cys Gly
130 135 140
Gln Asp Gln Val Thr Val Ala Met Thr Pro Arg Ser Glu Gly Ser Ser
145 150 155 160

Val Asn Leu Ser Pro Pro Leu Glu Gln Cys Val Pro Asp Arg Gly Gln

165 170 175

Gln Tyr Gln Gly Arg Leu Ala Val Thr Thr His Gly Leu Pro Cys Leu

180 185 190

Ala Trp Ala Ser Ala Gln Ala Lys Ala Leu Ser Lys His Gln Asp Phe

195 200 205

Asn Ser Ala Val Gln Leu Val Glu Asn Phe Cys Arg Asn Pro Asp Gly

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Tyr Cys Asp Leu Asn Tyr Cys Glu Glu Ala Val Glu Glu Glu Thr

245 250 255

Gly Asp Gly Leu Asp Glu Asp Ser Asp Arg Ala Ile Glu Gly Arg Thr

260 265 270

Ala Thr Ser Glu Tyr Gln Thr Phe Phe Asn Pro Arg Thr Phe Gly Ser

275 280 285

Gly Glu Ala Asp Cys Gly Leu Arg Pro Leu Phe Glu Lys Lys Ser Leu

290 295 300

Glu Asp Lys Thr Glu Arg Glu Leu Leu Glu Ser Tyr Ile Asp Gly Arg

305 310 315 320

Ile Val Glu Gly Ser Asp Ala Glu Ile Gly Met Ser Pro Trp Gln Val

325 330 335

Met Leu Phe Arg Lys Ser Pro Gln Glu Leu Leu Cys Gly Ala Ser Leu

340 345 350

Ile Ser Asp Arg Trp Val Leu Thr Ala Ala His Cys Leu Leu Tyr Pro

355 360 365

Pro Trp Asp Lys Asn Phe Thr Glu Asn Asp Leu Leu Val Arg Ile Gly

370 375 380

Lys His Ser Arg Thr Arg Tyr Glu Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ser Met

385 390 395 400

Leu Glu Lys Ile Tyr Ile His Pro Arg Tyr Asn Trp Arg Glu Asn Leu

405 410 415

Asp Arg Asp Ile Ala Leu Met Lys Leu Lys Lys Pro Val Ala Phe Ser

420 425 430

Asp Tyr Ile His Pro Val Cys Leu Pro Asp Arg Glu Thr Ala Ala Ser

435 440 445

Leu Leu Gln Ala Gly Tyr Lys Gly Arg Val Thr Gly Trp Gly Asn Leu

450 455 460

Lys Glu Thr Trp Thr Ala Asn Val Gly Lys Gly Gln Pro Ser Val Leu

465 470 475 480

Gln Val Val Asn Leu Pro Ile Val Glu Arg Pro Val Cys Lys Asp Ser

485 490 495

Thr Arg Ile Arg Ile Thr Asp Asn Met Phe Cys Ala Gly Tyr Lys Pro

500 505 510

Asp Glu Gly Lys Arg Gly Asp Ala Cys Glu Gly Asp Ser Gly Gly Pro

515 520 525

Phe Val Met Lys Ser Pro Phe Asn Asn Arg Trp Tyr Gln Met Gly Ile

530 535 540

Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Asp Arg Asp Gly Lys Tyr Gly Phe Tyr

545 550 555 560

Thr His Val Phe Arg Leu Lys Lys Trp Ile Gln Lys Val Ile Asp Gln

565 570 575

Phe Gly Glu

<210> 52

<211> 955

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Granzyme B precursor

<400> 52

ccaagagcta aaagagagta agggggaaac aacagcagct ccaaccaggg cagccttcct 60

gagaagatgc aaccaatcct gcttctgctg gccttcctcc tgctgcccag ggcagatgca 120

ggggagatca tcgggggaca tgaggccaag ccccactccc gcccctacat ggcttatctt 180

atgatctggg atcagaagtc tctgaagagg tgcggtggct tcctgataca agacgacttc 240
gtgctgacag ctgctcactg ttggggaagc tccataaatg tcaccttggg ggcccacaat 300
atcaaagaac aggagccgac ccagcagttt atccctgtga aaagacccat cccccatcca 360
gcctataatc ctaagaactt ctccaacgac atcatgctac tgcagctgga gagaaaggcc 420
aagcggacca gagctgtgca gcccctcagg ctacctagca acaaggccca ggtgaagcca 480
gggcagacat gcagtgtggc cggctggggg cagacggccc ccctgggaaa acactcacac 540
acactacaag aggtgaagat gacagtgcag gaagatcgaa agtgcgaatc tgacttacgc 600
cattattacg acagtaccat tgagttgtgc gtgggggacc cagagattaa aaagacttcc 660

tttaaggggg actctggagg ccctcttgtg tgtaacaagg tggcccaggg cattgtctcc 720
tatggacgaa acaatggcat gcctccacga gcctgcacca aagtctcaag ctttgtacac 780
tggataaaga aaaccatgaa acgctactaa ctacaggaag caaactaagc ccccgctgta 840
atgaaacacc ttctctggag ccaagtccag atttacactg ggagaggtgc cagcaactga 900
ataaatacct cttagctgag tggaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 955

<210> 53
<211> 247
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Granzyme B precursor
<400> 53

Met Gln Pro Ile Leu Leu Leu Leu Ala Phe Leu Leu Leu Pro Arg Ala

1 5 10 15

Asp Ala Gly Glu Ile Ile Gly Gly His Glu Ala Lys Pro His Ser Arg

20 25 30

Pro Tyr Met Ala Tyr Leu Met Ile Trp Asp Gln Lys Ser Leu Lys Arg

35 40 45

Cys Gly Gly Phe Leu Ile Gln Asp Asp Phe Val Leu Thr Ala Ala His

50 55 60

Cys Trp Gly Ser Ser Ile Asn Val Thr Leu Gly Ala His Asn Ile Lys

65 70 75 80

Glu Gln Glu Pro Thr Gln Gln Phe Ile Pro Val Lys Arg Pro Ile Pro

85 90 95

His Pro Ala Tyr Asn Pro Lys Asn Phe Ser Asn Asp Ile Met Leu Leu

100 105 110

Gln Leu Glu Arg Lys Ala Lys Arg Thr Arg Ala Val Gln Pro Leu Arg

115 120 125

Leu Pro Ser Asn Lys Ala Gln Val Lys Pro Gly Gln Thr Cys Ser Val

130 135 140

Ala Gly Trp Gly Gln Thr Ala Pro Leu Gly Lys His Ser His Thr Leu

145 150 155 160

Gln Glu Val Lys Met Thr Val Gln Glu Asp Arg Lys Cys Glu Ser Asp

165 170 175

Leu Arg His Tyr Tyr Asp Ser Thr Ile Glu Leu Cys Val Gly Asp Pro

180 185 190

Glu Ile Lys Lys Thr Ser Phe Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val

195 200 205

Cys Asn Lys Val Ala Gln Gly Ile Val Ser Tyr Gly Arg Asn Asn Gly

210 215 220

Met Pro Pro Arg Ala Cys Thr Lys Val Ser Ser Phe Val His Trp Ile

225 230 235 240

Lys Lys Thr Met Lys Arg Tyr

245

<210> 54

<211> 227

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Granzyme B mature

<400> 54

Ile Ile Gly Gly His Glu Ala Lys Pro His Ser Arg Pro Tyr Met Ala

1 5 10 15

Tyr Leu Met Ile Trp Asp Gln Lys Ser Leu Lys Arg Cys Gly Gly Phe
20 25 30
Leu Ile Gln Asp Asp Phe Val Leu Thr Ala Ala His Cys Trp Gly Ser
35 40 45
Ser Ile Asn Val Thr Leu Gly Ala His Asn Ile Lys Glu Gln Glu Pro
50 55 60
Thr Gln Gln Phe Ile Pro Val Lys Arg Pro Ile Pro His Pro Ala Tyr

65 70 75 80
Asn Pro Lys Asn Phe Ser Asn Asp Ile Met Leu Leu Gln Leu Glu Arg
85 90 95
Lys Ala Lys Arg Thr Arg Ala Val Gln Pro Leu Arg Leu Pro Ser Asn
100 105 110
Lys Ala Gln Val Lys Pro Gly Gln Thr Cys Ser Val Ala Gly Trp Gly
115 120 125
Gln Thr Ala Pro Leu Gly Lys His Ser His Thr Leu Gln Glu Val Lys

130 135 140
Met Thr Val Gln Glu Asp Arg Lys Cys Glu Ser Asp Leu Arg His Tyr
145 150 155 160
Tyr Asp Ser Thr Ile Glu Leu Cys Val Gly Asp Pro Glu Ile Lys Lys
165 170 175
Thr Ser Phe Lys Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asn Lys Val
180 185 190
Ala Gln Gly Ile Val Ser Tyr Gly Arg Asn Asn Gly Met Pro Pro Arg

195 200 205
Ala Cys Thr Lys Val Ser Ser Phe Val His Trp Ile Lys Lys Thr Met
210 215 220
Lys Arg Tyr
225

<210> 55
<211> 4100
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>

<223> Cathepsin S precursor

<400> 55

gtacctcatg tgacaagttc caatttcttt tcaagtcaat tgaactgaaa tctccttgtt 60

gctttgaaat cttagaagag agcccactaa ttcaaggact cttactgtgg gagcaactgc 120

tggttctatc acaatgaaac ggctggtttg tgtgctcttg gtgtgctcct ctgcagtggc 180

acagttgcat aaagatccta ccctggatca ccactggcat ctctggaaga aaacctatgg 240

caaacaatac aaggaaaaga atgaagaagc agtacgacgt ctcatctggg aaaagaatct 300

aaagtttgtg atgcttcaca acctggagca ttcaatggga atgcactcat acgatctggg 360

catgaaccac ctgggagaca tgaccagtga agaagtgatg tctttgatga gttccctgag 420

agttcccagc cagtggcaga gaaatatcac atataagtca aaccctaatc ggatattgcc 480

tgattctgtg gactggagag agaaagggtg tgttactgaa gtgaaatatc aaggttcttg 540

tggtgcttgc tgggctttca gtgctgtggg ggccctggaa gcacagctga agctgaaaac 600

aggaaagctg gtgtctctca gtgcccagaa cctggtggat tgctcaactg aaaaatatgg 660

aaacaaaggc tgcaatggtg gcttcatgac aacggctttc cagtacatca ttgataacaa 720

gggcatcgac tcagacgctt cctatcccta caaagccatg gatcagaaat gtcaatatga 780

ctcaaaatat cgtgctgcca catgttcaaa gtacactgaa cttccttatg gcagagaaga 840

tgtcctgaaa gaagctgtgg ccaataaagg cccagtgtct gttggtgtag atgcgcgtca 900

tccttctttc ttcctctaca gaagtggtgt ctactatgaa ccatcctgta ctcagaatgt 960

gaatcatggt gtacttgtgg ttggctatgg tgatcttaat gggaaagaat actggcttgt 1020

gaaaaacagc tggggccaca actttggtga agaaggatat attcggatgg caagaaataa 1080

aggaaatcat tgtgggattg ctagctttcc ctcttaccca gaaatctaga ggatctctcc 1140

tttttataac aaatcaagaa atatgaagca ctttctctta acttaatttt tcctgctgta 1200

tccagaagaa ataattgtgt catgattaat gtgtatttac tgtactaatt agaaaatata 1260

gtttgaggcc gggcacggtg gctcacgcct gtaatcccag tacttgggag gccaaggcag 1320

gcatatcaac ttgaggccag gagttaaaga gcagcctggc taacatggtg aaaccccatc 1380

tctactaaaa atacaaaaaa ttagccgagc acggtggtgc atgcctgtaa tcccagctac 1440

ttgggaggct gaggcacgag attccttgaa cccaagaggt tgaggctatg ttgagctgag 1500

atcacaccac tgtactccag cctggatgac agagtggaga ctctgtttca aaaaaacaga 1560

aaagaaaata tagtttgatt cttcattttt ttaaatttgc aaatctcagg ataaagtttg 1620

ctaagtaaat tagtaatgta ctatagatat aactgtacaa aaattgttca acctaaaaca 1680

atctgtaatt gcttattgtt ttattgtata ctctttgtct ttttaagacc cctaatagcc 1740

ttttgtaact tgatggctta aaaatactta ataaatctgc catttcaaat ttctatcatt 1800

gccacatacc attcttattc ctaggcaact attaataatc tatcctgaga atattaattg 1860

tggtattctg gtgatggggt ttagcaactt tgatggaaga aaatattagg ctataaatgt 1920

cctaaggact cagattgtat ctttgtacag aagaggattc aaaacgccac gtgtagtggc 1980

tcatgcctgt aatcccaaca ctttgggagg ctgaagtagg aggatcgtct tgagcccagg 2040

agttcaagac cagcctggac aacatagtga gaccttgtct ccacaaaaat aaaaaagaaa 2100

ctatccagga gtggtggtgt gtgcctgtgg tccctgctat gcagatgtct aagacaggag 2160

gatcacaaga gcccaggagg ttgagaatgc agtgagcttg taattgcacc actgcactcc 2220

agcctgggtg acagagcaag accctgtctt aaaaaaagag gattcaacac atatttttat 2280

attatgttaa agtaaagaaa tgcataaaag acaagcactt tggaagaatt attttaatga 2340

tcaacaattt aatgtattag tccaaattat ttttacgtag tcatcaacaa tttgaccagg 2400

gcctttattt ggcaaataac tgagccaacc agaataaaat aaccaatact ccactgctca 2460

tatttttatc taattcagat ggatcttcct tacaactgct ctagattagt agatgcatct 2520

aagcaggcag caggaacttt aaatttttta agttcatgtc tatgacatga acaatgtgtg 2580

ggataatgtc attaatatat cctaaattaa cctaaacgta tttcactaac tctggctcct 2640

tctccataaa gcacatttta aggaacaaga attgctaaat ataaaaacat aaataatacc 2700

ataatacatg gctatcatca aaagtgtata gaatattata gtttaaaagt atttagttga 2760

ttacttttca gttttgtttt gtttttgag acggagtctc actctgttgc ccaggctgga 2820

gtgcagtggc accatctcag ttcactgcaa cttctgcctc ccgagttcaa gcgattctcc 2880

tgcctcagcc tcccgagtag ctggaattat aggcgtgcac caccacgccc agctaatttt 2940

tgtattttta gtaaagacag ggttttgcca cattagccag gctggtctca aactcctgac 3000

ctcaggtgat ccacccaccc cagcctccca aagtgctaag attacaggcg tgagccactg 3060

agcccagcct acttttcagt ttttaacata atttttgttt tatccacaac ttttcaagta 3120

ttgaaagtag aataaaaaca tgggttctta gtctttagct atctgttaaa gcctatgaat 3180

gccttcttaa aatcatgttt ttaaatgcat aaaatatata ggattacaaa ggaatctaat 3240

tatatcgaaa tacagttatt aaaatgttaa aagataagtt tgttatatat taatatgcat 3300

gcttctttat aaatgcatta aataagagtt aatagctatc ctaaatttga aatagtgata 3360

agcataatga aaatagatgc aaaaaactaa tgtgatatga aaatatctgg gtttttcttt 3420

tgatgatgaa gtattgctaa tattaccgtg gtttatgaac tatgttcaga attgaagaaa 3480

atcctaactt tcagttagag gttagtgacg gggttcagga caccctacac aaaatacagc 3540

actttgacat attgaatatt ttaagctgaa ggcatttgag gaaattgcag aagcaggaag 3600

gtgactctga ccttctgcct gctgttctcc ccagaagcag ccataaaacc tgggaaggat 3660

tttctgacct tcccctgaag tagatcataa gactgtcatg taagaggtgc tctcctggca 3720

cccagagaaa aggagcatcc ttacctccaa aagcacaggg acacaaagag gaatctaaac 3780

aaacaggcct ctcagtttcc cccagtttat tacatttagc ttgttcacac tttgccctat 3840

gacatttcta catcactggc tgctcttcat caaacctact ataaaaaaca ttcaagttca 3900

actgtttctt tgggccttta tttccttatg gagcccctcg tgtcgtgtaa aacttatatt 3960

aaataaatgt gcatgctttt ctcttgctaa tctctctttt gttatagaga tctcagccct 4020

aaacctagga tggatagaag gaaacatatg ttctccccta cattagtaaa aataaaaatg 4080

gaatttttta cccatacaaa 4100

<210> 56

<211> 331

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Cathepsin S precursor

<400> 56

Met Lys Arg Leu Val Cys Val Leu Leu Val Cys Ser Ser Ala Val Ala
1 5 10 15

Gln Leu His Lys Asp Pro Thr Leu Asp His His Trp His Leu Trp Lys
20 25 30

Lys Thr Tyr Gly Lys Gln Tyr Lys Glu Lys Asn Glu Glu Ala Val Arg
35 40 45

Arg Leu Ile Trp Glu Lys Asn Leu Lys Phe Val Met Leu His Asn Leu
50 55 60

Glu His Ser Met Gly Met His Ser Tyr Asp Leu Gly Met Asn His Leu
65 70 75 80

Gly Asp Met Thr Ser Glu Glu Val Met Ser Leu Met Ser Ser Leu Arg
85 90 95

Val Pro Ser Gln Trp Gln Arg Asn Ile Thr Tyr Lys Ser Asn Pro Asn
100 105 110

Arg Ile Leu Pro Asp Ser Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Cys Val Thr

```
        115                 120                 125
Glu Val Lys Tyr Gln Gly Ser Cys Gly Ala Cys Trp Ala Phe Ser Ala
    130                 135                 140
Val Gly Ala Leu Glu Ala Gln Leu Lys Leu Lys Thr Gly Lys Leu Val
145                 150                 155                 160

Ser Leu Ser Ala Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Thr Glu Lys Tyr Gly
                165                 170                 175
Asn Lys Gly Cys Asn Gly Gly Phe Met Thr Thr Ala Phe Gln Tyr Ile
            180                 185                 190
Ile Asp Asn Lys Gly Ile Asp Ser Asp Ala Ser Tyr Pro Tyr Lys Ala
        195                 200                 205
Met Asp Gln Lys Cys Gln Tyr Asp Ser Lys Tyr Arg Ala Ala Thr Cys
    210                 215                 220

Ser Lys Tyr Thr Glu Leu Pro Tyr Gly Arg Glu Asp Val Leu Lys Glu
225                 230                 235                 240
Ala Val Ala Asn Lys Gly Pro Val Ser Val Gly Val Asp Ala Arg His
                245                 250                 255
Pro Ser Phe Phe Leu Tyr Arg Ser Gly Val Tyr Tyr Glu Pro Ser Cys
            260                 265                 270
Thr Gln Asn Val Asn His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Asp Leu
        275                 280                 285

Asn Gly Lys Glu Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly His Asn Phe
    290                 295                 300
Gly Glu Glu Gly Tyr Ile Arg Met Ala Arg Asn Lys Gly Asn His Cys
305                 310                 315                 320
Gly Ile Ala Ser Phe Pro Ser Tyr Pro Glu Ile
                325                 330
<210> 57
<211> 217
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
```

<223> Cathepsin S mature

<400> 57

Leu Pro Asp Ser Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Cys Val Thr Glu Val

1 5 10 15

Lys Tyr Gln Gly Ser Cys Gly Ala Cys Trp Ala Phe Ser Ala Val Gly

20 25 30

Ala Leu Glu Ala Gln Leu Lys Leu Lys Thr Gly Lys Leu Val Ser Leu

35 40 45

Ser Ala Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Thr Glu Lys Tyr Gly Asn Lys

50 55 60

Gly Cys Asn Gly Gly Phe Met Thr Thr Ala Phe Gln Tyr Ile Ile Asp

65 70 75 80

Asn Lys Gly Ile Asp Ser Asp Ala Ser Tyr Pro Tyr Lys Ala Met Asp

85 90 95

Gln Lys Cys Gln Tyr Asp Ser Lys Tyr Arg Ala Ala Thr Cys Ser Lys

100 105 110

Tyr Thr Glu Leu Pro Tyr Gly Arg Glu Asp Val Leu Lys Glu Ala Val

115 120 125

Ala Asn Lys Gly Pro Val Ser Val Gly Val Asp Ala Arg His Pro Ser

130 135 140

Phe Phe Leu Tyr Arg Ser Gly Val Tyr Tyr Glu Pro Ser Cys Thr Gln

145 150 155 160

Asn Val Asn His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Asp Leu Asn Gly

165 170 175

Lys Glu Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly His Asn Phe Gly Glu

180 185 190

Glu Gly Tyr Ile Arg Met Ala Arg Asn Lys Gly Asn His Cys Gly Ile

195 200 205

Ala Ser Phe Pro Ser Tyr Pro Glu Ile

210 215

<210> 58

<211> 1702

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Cathepsin K precursor

<400> 58

aaattttcca gccgatcact ggagctgact tccgcaatcc cgatggaata aatctagcac 60

ccctgatggt gtgcccacac tttgctgccg aaacgaagcc agacaacaga tttccatcag 120

caggatgtgg gggctcaagg ttctgctgct acctgtggtg agctttgctc tgtaccctga 180

ggagatactg gacacccact gggagctatg gaagaagacc cacaggaagc aatataacaa 240

caaggtggat gaaatctctc ggcgtttaat ttgggaaaaa aacctgaagt atatttccat 300

ccataacctt gaggcttctc ttggtgtcca tacatatgaa ctggctatga accacctggg 360

ggacatgacc agtgaagagg tggttcagaa gatgactgga ctcaaagtac ccctgtctca 420

ttcccgcagt aatgacaccc tttatatccc agaatgggaa ggtagagccc cagactctgt 480

cgactatcga aagaaaggat atgttactcc tgtcaaaaat cagggtcagt gtggttcctg 540

ttgggctttt agctctgtgg gtgccctgga gggccaactc aagaagaaaa ctggcaaact 600

cttaaatctg agtccccaga acctagtgga ttgtgtgtct gagaatgatg gctgtggagg 660

gggctacatg accaatgcct tccaatatgt gcagaagaac cggggtattg actctgaaga 720

tgcctaccca tatgtgggac aggaagagag ttgtatgtac aacccaacag gcaaggcagc 780

taaatgcaga gggtacagag agatccccga ggggaatgag aaagccctga agagggcagt 840

ggcccgagtg ggacctgtct ctgtggccat tgatgcaagc ctgacctcct tccagtttta 900

cagcaaaggt gtgtattatg atgaaagctg caatagcgat aatctgaacc atgcggtttt 960

ggcagtggga tatggaatcc agaagggaaa caagcactgg ataattaaaa acagctgggg 1020

agaaaactgg ggaaacaaag gatatatcct catggctcga aataagaaca acgcctgtgg 1080

cattgccaac ctggccagct tccccaagat gtgactccag ccagccaaat ccatcctgct 1140

cttccatttc ttccacgatg gtgcagtgta acgatgcact ttggaaggga gttggtgtgc 1200

tatttttgaa gcagatgtgg tgatactgag attgtctgtt cagtttcccc atttgtttgt 1260

gcttcaaatg atccttccta ctttgcttct ctccacccat gacctttttc actgtggcca 1320

tcaggacttt ccctgacagc tgtgtactct taggctaaga gatgtgacta cagcctgccc 1380

ctgactgtgt tgtcccaggg ctgatgctgt acaggtacag gctggagatt ttcacatagg 1440

ttagattctc attcacggga ctagttagct ttaagcaccc tagaggacta gggtaatctg 1500

acttctcact tcctaagttc ccttctatat cctcaaggta gaaatgtcta tgttttctac 1560

tccaattcat aaatctattc ataagtcttt ggtacaagtt tacatgataa aaagaaatgt 1620

gatttgtctt cccttctttg cacttttgaa ataaagtatt tatctcctgt ctacagttta 1680

ataaatagca tctagtacac at 1702

<210> 59

<211> 329

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Cathepsin K precursor

<400> 59

Met Trp Gly Leu Lys Val Leu Leu Leu Pro Val Val Ser Phe Ala Leu
1 5 10 15

Tyr Pro Glu Glu Ile Leu Asp Thr His Trp Glu Leu Trp Lys Lys Thr
20 25 30

His Arg Lys Gln Tyr Asn Asn Lys Val Asp Glu Ile Ser Arg Arg Leu
35 40 45

Ile Trp Glu Lys Asn Leu Lys Tyr Ile Ser Ile His Asn Leu Glu Ala
50 55 60

Ser Leu Gly Val His Thr Tyr Glu Leu Ala Met Asn His Leu Gly Asp
65 70 75 80

Met Thr Ser Glu Glu Val Val Gln Lys Met Thr Gly Leu Lys Val Pro
85 90 95

Leu Ser His Ser Arg Ser Asn Asp Thr Leu Tyr Ile Pro Glu Trp Glu
100 105 110

Gly Arg Ala Pro Asp Ser Val Asp Tyr Arg Lys Lys Gly Tyr Val Thr
115 120 125

Pro Val Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ser
130 135 140

Val Gly Ala Leu Glu Gly Gln Leu Lys Lys Lys Thr Gly Lys Leu Leu
145 150 155 160

Asn Leu Ser Pro Gln Asn Leu Val Asp Cys Val Ser Glu Asn Asp Gly

165 170 175

Cys Gly Gly Gly Tyr Met Thr Asn Ala Phe Gln Tyr Val Gln Lys Asn
180 185 190
Arg Gly Ile Asp Ser Glu Asp Ala Tyr Pro Tyr Val Gly Gln Glu Glu
195 200 205
Ser Cys Met Tyr Asn Pro Thr Gly Lys Ala Ala Lys Cys Arg Gly Tyr
210 215 220
Arg Glu Ile Pro Glu Gly Asn Glu Lys Ala Leu Lys Arg Ala Val Ala
225 230 235 240

Arg Val Gly Pro Val Ser Val Ala Ile Asp Ala Ser Leu Thr Ser Phe
245 250 255
Gln Phe Tyr Ser Lys Gly Val Tyr Tyr Asp Glu Ser Cys Asn Ser Asp
260 265 270
Asn Leu Asn His Ala Val Leu Ala Val Gly Tyr Gly Ile Gln Lys Gly
275 280 285
Asn Lys His Trp Ile Ile Lys Asn Ser Trp Gly Glu Asn Trp Gly Asn
290 295 300

Lys Gly Tyr Ile Leu Met Ala Arg Asn Lys Asn Asn Ala Cys Gly Ile
305 310 315 320
Ala Asn Leu Ala Ser Phe Pro Lys Met
325

<210> 60
<211> 215
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Cathepsin K mature

<400> 60
Ala Pro Asp Ser Val Asp Tyr Arg Lys Lys Gly Tyr Val Thr Pro Val
1 5 10 15

Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ser Val Gly

20 25 30

Ala Leu Glu Gly Gln Leu Lys Lys Lys Thr Gly Lys Leu Leu Asn Leu

35 40 45

Ser Pro Gln Asn Leu Val Asp Cys Val Ser Glu Asn Asp Gly Cys Gly

50 55 60

Gly Gly Tyr Met Thr Asn Ala Phe Gln Tyr Val Gln Lys Asn Arg Gly

65 70 75 80

Ile Asp Ser Glu Asp Ala Tyr Pro Tyr Val Gly Gln Glu Glu Ser Cys

85 90 95

Met Tyr Asn Pro Thr Gly Lys Ala Ala Lys Cys Arg Gly Tyr Arg Glu

100 105 110

Ile Pro Glu Gly Asn Glu Lys Ala Leu Lys Arg Ala Val Ala Arg Val

115 120 125

Gly Pro Val Ser Val Ala Ile Asp Ala Ser Leu Thr Ser Phe Gln Phe

130 135 140

Tyr Ser Lys Gly Val Tyr Tyr Asp Glu Ser Cys Asn Ser Asp Asn Leu

145 150 155 160

Asn His Ala Val Leu Ala Val Gly Tyr Gly Ile Gln Lys Gly Asn Lys

165 170 175

His Trp Ile Ile Lys Asn Ser Trp Gly Glu Asn Trp Gly Asn Lys Gly

180 185 190

Tyr Ile Leu Met Ala Arg Asn Lys Asn Asn Ala Cys Gly Ile Ala Asn

195 200 205

Leu Ala Ser Phe Pro Lys Met

210 215

<210> 61

<211> 1731

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Cathepsin L precursor

<400> 61

ggcggtgccg gccgaaccca gacccgaggt tttagaagca gagtcaggcg aagctgggcc 60

agaaccgcga cctccgcaac cttgagcggc atccgtggag tgcgcctgcg cagctacgac 120

cgcagcagga aagcgccgcc ggccaggccc agctgtggcc ggacagggac tggaagagag 180

gacgcggtcg agtaggtgtg caccagccct ggcaacgaga gcgtctaccc cgaactctgc 240

tggccttgag gtggggaagc cggggagggc agttgaggac cccgcggagg cgcgtgactg 300

gttgagcggg caggccagcc tccgagccgg gtggacacag ttttaaaaca tgaatcctac 360

actcatcctt gctgcctttt gcctgggaat tgcctcagct actctaacat ttgatcacag 420

tttagaggca cagtggacca agtggaaggc gatgcacaac agattatacg gcatgaatga 480

agaaggatgg aggagagcag tgtgggagaa gaacatgaag atgattgaac tgcacaatca 540

ggaatacagg gaagggaaac acagcttcac aatggccatg aacgcctttg gagacatgac 600

cagtgaagaa ttcaggcagg tgatgaatgg ctttcaaaac cgtaagccca ggaaggggaa 660

agtgttccag gaacctctgt tttatgaggc ccccagatct gtggattgga gagagaaagg 720

ctacgtgact cctgtgaaga atcagggtca gtgtggttct tgttgggctt ttagtgctac 780

tggtgctctt gaaggacaga tgttccggaa aactgggagg cttatctcac tgagtgagca 840

gaatctggta gactgctctg ggcctcaagg caatgaaggc tgcaatggtg gcctaatgga 900

ttatgctttc cagtatgttc aggataatgg aggcctggac tctgaggaat cctatccata 960

tgaggcaaca gaagaatcct gtaagtacaa tcccaagtat tctgttgcta atgacaccgg 1020

ctttgtggac atccctaagc aggagaaggc cctgatgaag gcagttgcaa ctgtggggcc 1080

catttctgtt gctattgatg caggtcatga gtccttcctg ttctataaag aaggcattta 1140

ttttgagcca gactgtagca gtgaagacat ggatcatggt gtgctggtgg ttggctacgg 1200

atttgaaagc acagaatcag ataacaataa atattggctg gtgaagaaca gctggggtga 1260

agaatggggc atgggtggct acgtaaagat ggccaaagac cggagaaacc attgtggaat 1320

tgcctcagca gccagctacc ccactgtgtg agctggtgga cggtgatgag gaaggacttg 1380

actggggatg gcgcatgcat gggaggaatt catcttcagt ctaccagccc ccgctgtgtc 1440

ggatacacac tcgaatcatt gaagatccga gtgtgatttg aattctgtga tattttcaca 1500

ctggtaaatg ttacctctat tttaattact gctataaata ggtttatatt attgattcac 1560

ttactgactt tgcattttcg tttttaaaag gatgtataaa tttttacctg tttaaataaa 1620

atttaatttc aaatgtagtg gtggggcttc tttctatttt tgatgcactg aatttttgtg 1680

taataaagaa cataattggg ctctaagcca taaaaaaaaa aaaaaaaaaa a 1731

<210

> 62

<211> 333

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Cathepsin L precursor

<400> 62

Met Asn Pro Thr Leu Ile Leu Ala Ala Phe Cys Leu Gly Ile Ala Ser
1 5 10 15

Ala Thr Leu Thr Phe Asp His Ser Leu Glu Ala Gln Trp Thr Lys Trp
20 25 30

Lys Ala Met His Asn Arg Leu Tyr Gly Met Asn Glu Glu Gly Trp Arg
35 40 45

Arg Ala Val Trp Glu Lys Asn Met Lys Met Ile Glu Leu His Asn Gln
50 55 60

Glu Tyr Arg Glu Gly Lys His Ser Phe Thr Met Ala Met Asn Ala Phe
65 70 75 80

Gly Asp Met Thr Ser Glu Glu Phe Arg Gln Val Met Asn Gly Phe Gln
85 90 95

Asn Arg Lys Pro Arg Lys Gly Lys Val Phe Gln Glu Pro Leu Phe Tyr
100 105 110

Glu Ala Pro Arg Ser Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Tyr Val Thr Pro
115 120 125

Val Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Glu Gly Gln Met Phe Arg Lys Thr Gly Arg Leu Ile Ser
145 150 155 160

Leu Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Gly Pro Gln Gly Asn Glu
165 170 175

Gly Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Val Gln Asp
180 185 190

Asn Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Glu Ala Thr Glu

195 200 205

Glu Ser Cys Lys Tyr Asn Pro Lys Tyr Ser Val Ala Asn Asp Thr Gly

210 215 220

Phe Val Asp Ile Pro Lys Gln Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala

225 230 235 240

Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Glu Ser Phe

245 250 255

Leu Phe Tyr Lys Glu Gly Ile Tyr Phe Glu Pro Asp Cys Ser Ser Glu

260 265 270

Asp Met Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Ser Thr

275 280 285

Glu Ser Asp Asn Asn Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly Glu

290 295 300

Glu Trp Gly Met Gly Gly Tyr Val Lys Met Ala Lys Asp Arg Arg Asn

305 310 315 320

His Cys Gly Ile Ala Ser Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val

325 330

<210> 63

<211> 3783

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Cathepsin B precursor

<400> 63

ggggcggggc cgggagggta cttagggccg gggctggccc aggctacggc ggctgcaggg 60

ctccggcaac cgctccggca acgccaaccg ctccgctgcg cgcaggctgg gctgcaggct 120

ctcggctgca gcgctgggtg gatctaggat ccggcttcca acatgtggca gctctgggcc 180

tccctctgct gcctgctggt gttggccaat gcccggagca ggccctcttt ccatcccctg 240

tcggatgagc tggtcaacta tgtcaacaaa cggaatacca cgtggcaggc cgggcacaac 300

ttctacaacg tggacatgag ctacttgaag aggctatgtg gtaccttcct gggtgggccc 360

aagccacccc agagagttat gtttaccgag gacctgaagc tgcctgcaag cttcgatgca 420

cgggaacaat ggccacagtg tcccaccatc aaagagatca gagaccaggg ctcctgtggc 480

tcctgctggg ccttcggggc tgtggaagcc atctctgacc ggatctgcat ccacaccaat 540

gcgcacgtca gcgtggaggt gtcggcggag gacctgctca catgctgtgg cagcatgtgt 600

ggggacggct gtaatggtgg ctatcctgct gaagcttgga acttctggac aagaaaaggc 660

ctggtttctg gtggcctcta tgaatcccat gtagggtgca gaccgtactc catccctccc 720

tgtgagcacc acgtcaacgg ctcccggccc ccatgcacgg gggagggaga taccccccaag 780

tgtagcaaga tctgtgagcc tggctacagc ccgacctaca aacaggacaa gcactacgga 840

tacaattcct acagcgtctc caatagcgag aaggacatca tggccgagat ctacaaaaac 900

ggccccgtgg agggagcttt ctctgtgtat tcggacttcc tgctctacaa gtcaggagtg 960

taccaacacg tcaccggaga gatgatgggt ggccatgcca tccgcatcct gggctgggga 1020

gtggagaatg gcacacccta ctggctggtt gccaactcct ggaacactga ctggggtgac 1080

aatggcttct ttaaaatact cagaggacag gatcactgtg gaatcgaatc agaagtggtg 1140

gctggaattc cacgcaccga tcagtactgg gaaaagatct aatctgccgt gggcctgtcg 1200

tgccagtcct gggggcgaga tcggggtaga aatgcatttt attctttaag ttcacgtaag 1260

atacaagttt cagacagggt ctgaaggact ggattggcca aacatcagac ctgtcttcca 1320

aggagaccaa gtcctggcta catcccagcc tgtggttaca gtgcagacag gccatgtgag 1380

ccaccgctgc cagcacagag cgtccttccc cctgtagact agtgccgtag ggagtacctg 1440

ctgccccagc tgactgtggc cccctccgtg atccatccat ctccagggag caagacagag 1500

acgcaggaat ggaaagcgga gttcctaaca ggatgaaagt tcccccatca gttcccccag 1560

tacctccaag caagtagctt tccacatttg tcacagaaat cagaggagag acggtgttgg 1620

gagccctttg gagaacgcca gtctcccagg ccccctgcat ctatcgagtt tgcaatgtca 1680

caacctctct gatcttgtgc tcagcatgat tctttaatag aagttttatt ttttcgtgca 1740

ctctgctaat catgtgggtg agccagtgga acagcgggag acctgtgcta gttttacaga 1800

ttgcctcctt atgacgcggc tcaaaaggaa accaagtggt caggagttgt ttctgaccca 1860

ctgatctcta ctaccacaag gaaaatagtt taggagaaac cagcttttac tgtttttgaa 1920

aaattacagc ttcaccctgt caagttaaca aggaatgcct gtgccaataa aagttttctc 1980

caacttgaag tctactctga tgggatctca gatcctttgt cactgcctat agacttgtag 2040

ctgctgtctc tctttgtccc tgcagagaat cacgtcctgg aactgcatgt tcttgcgact 2100

cttgggactt catcttaact tctcgctgcc ccagccatgt tttcaaccat ggcatccctc 2160

ccccaattag ttccctgtca tcctcgtcaa ccttctctgt aagtgcctgg taagcttgcc 2220

cttgcttaag aactcaaaac atagctgtgc tctatttttt tgttgttgtt gtgactgaca 2280

gagtgagatt ccgtctccca ggctggagtg cagtggcgcc ttctcagctc actgcaacct 2340

gcagcctcct agattcaagc gattctcctg cttcagcctt ccgagtagct gggatgacag 2400

gcactcacca atatgcctgg gtaatttttg tatttttaag tacatacagg atttcaccat 2460

gttggccagg ctagtttcaa actcccggcc tcaggtggtc tgcctgcctc agcctcccaa 2520

agtgttggga ttacaggcgt gagccactgg gccctgcctg tatttttat cagccacaaa 2580

tccagcaaca agctgaggat tcagctcata aaacaggctt ggtgtcttgg tgatctcaca 2640

taaccaagat gctaccccgt ggggaaccac atccccctgg atgccctcca gccttggttt 2700

gggctggagt cagggcctgt atacagtatt ttgaatttgt atgccactgg tttgcattgc 2760

tggtcaggaa ctctagtgct ttgcatagcc ctggtttaga aacatgttat agcagttctt 2820

ggtatagagc aaactagaag aaccagcaat cattccactg tcctgccaag gtacacctca 2880

gtactcccct tcccaactga agtggtatga ggctagctct ttccaaaagc attcaagttt 2940

ggcttctgat gtgactcaga atttaggaac cagatgctag atcaaataag ctctgaaaat 3000

ctgaggaaca ttgtaggaaa ggtttgttaa gcatctctta agtgccatga tgagcataac 3060

agccggccgt cgtggctcac gcctgtaatc ccagcacttt gggaggccaa ggtgggagga 3120

tgacaaggtc aggagttcaa gaccagcctg gccaacatgc tgaaacctca cctctactaa 3180

aaatacaaaa attagctggg catggtggca catgcctgta atcccagcta cttgggaggc 3240

tgaggcagga gaatcgcttg aacccgggag gcggaggttg cagtgagcca agacagtgcc 3300

agtgcactcc agcctcggtg acagcgcaag gctccgtctc aataattaaa aaaaaaaaaa 3360

aaaaaaaaaa ggccgggcgc agtggctcaa gcctgtaatc ccagcacttt gggaggctga 3420

ggcgggcaga tcacctgagg tcaggagttt tgagatcagc cttggcaaca cggtgaaacc 3480

ccatctctac taaaaataca aaattagcca agcatgctgg cacatgcctg taatcccagc 3540

tactcgggag gctgaggtac gagaatcgct tgaacctggg aggcagagga tgcagtgagc 3600

cgagatcacg ccattgcact ccagcctggg ggacaagagt gaatctgtgt ctcaccaaaa 3660

aaaaaaagaa aaagaaagat gcttaacaaa ggttaccata agccacaaat tcataaccac 3720

ttatccttcc agtttcaagt agaatatatt cataacctca ataaagttct ccctgctccc 3780

aaa 3783

<210> 64

<211> 339

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin B precursor

<400> 64

```
Met Trp Gln Leu Trp Ala Ser Leu Cys Cys Leu Leu Val Leu Ala Asn
 1               5                  10                  15

Ala Arg Ser Arg Pro Ser Phe His Pro Leu Ser Asp Glu Leu Val Asn
            20                  25                  30
Tyr Val Asn Lys Arg Asn Thr Thr Trp Gln Ala Gly His Asn Phe Tyr
        35                  40                  45
Asn Val Asp Met Ser Tyr Leu Lys Arg Leu Cys Gly Thr Phe Leu Gly
    50                  55                  60
Gly Pro Lys Pro Pro Gln Arg Val Met Phe Thr Glu Asp Leu Lys Leu
65                  70                  75                  80

Pro Ala Ser Phe Asp Ala Arg Glu Gln Trp Pro Gln Cys Pro Thr Ile
                85                  90                  95
Lys Glu Ile Arg Asp Gln Gly Ser Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Gly
            100                 105                 110
Ala Val Glu Ala Ile Ser Asp Arg Ile Cys Ile His Thr Asn Ala His
        115                 120                 125
Val Ser Val Glu Val Ser Ala Glu Asp Leu Leu Thr Cys Cys Gly Ser
    130                 135                 140

Met Cys Gly Asp Gly Cys Asn Gly Gly Tyr Pro Ala Glu Ala Trp Asn
145                 150                 155                 160
Phe Trp Thr Arg Lys Gly Leu Val Ser Gly Gly Leu Tyr Glu Ser His
                165                 170                 175
Val Gly Cys Arg Pro Tyr Ser Ile Pro Pro Cys Glu His His Val Asn
            180                 185                 190
Gly Ser Arg Pro Pro Cys Thr Gly Glu Gly Asp Thr Pro Lys Cys Ser
        195                 200                 205

Lys Ile Cys Glu Pro Gly Tyr Ser Pro Thr Tyr Lys Gln Asp Lys His
    210                 215                 220
Tyr Gly Tyr Asn Ser Tyr Ser Val Ser Asn Ser Glu Lys Asp Ile Met
225                 230                 235                 240
Ala Glu Ile Tyr Lys Asn Gly Pro Val Glu Gly Ala Phe Ser Val Tyr
```

245 250 255

Ser Asp Phe Leu Leu Tyr Lys Ser Gly Val Tyr Gln His Val Thr Gly

260 265 270

Glu Met Met Gly Gly His Ala Ile Arg Ile Leu Gly Trp Gly Val Glu

275 280 285

Asn Gly Thr Pro Tyr Trp Leu Val Ala Asn Ser Trp Asn Thr Asp Trp

290 295 300

Gly Asp Asn Gly Phe Phe Lys Ile Leu Arg Gly Gln Asp His Cys Gly

305 310 315 320

Ile Glu Ser Glu Val Val Ala Gly Ile Pro Arg Thr Asp Gln Tyr Trp

325 330 335

Glu Lys Ile

<210> 65

<211> 260

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin B mature

<220>

<223> cathepsin B light chain 1-47

<220>

<223> cathepsin B heavy chain 48-254

<400> 65

Leu Pro Ala Ser Phe Asp Ala Arg Glu Gln Trp Pro Gln Cys Pro Thr

1 5 10 15

Ile Lys Glu Ile Arg Asp Gln Gly Ser Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe

20 25 30

Gly Ala Val Glu Ala Ile Ser Asp Arg Ile Cys Ile His Thr Asn Ala

35 40 45

His Val Ser Val Glu Val Ser Ala Glu Asp Leu Leu Thr Cys Cys Gly

50 55 60

Ser Met Cys Gly Asp Gly Cys Asn Gly Gly Tyr Pro Ala Glu Ala Trp
65 70 75 80
Asn Phe Trp Thr Arg Lys Gly Leu Val Ser Gly Gly Leu Tyr Glu Ser
85 90 95
His Val Gly Cys Arg Pro Tyr Ser Ile Pro Pro Cys Glu His His Val

100 105 110
Asn Gly Ser Arg Pro Pro Cys Thr Gly Glu Gly Asp Thr Pro Lys Cys
115 120 125
Ser Lys Ile Cys Glu Pro Gly Tyr Ser Pro Thr Tyr Lys Gln Asp Lys
130 135 140
His Tyr Gly Tyr Asn Ser Tyr Ser Val Ser Asn Ser Glu Lys Asp Ile
145 150 155 160
Met Ala Glu Ile Tyr Lys Asn Gly Pro Val Glu Gly Ala Phe Ser Val

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

225 230 235 240
Gly Ile Glu Ser Glu Val Val Ala Gly Ile Pro Arg Thr Asp Gln Tyr
245 250 255
Trp Glu Lys Ile
260

<210> 66
<211> 1399
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<223> cathepsin H precursor

<400> 66

ttgccggcgc aagagccaag ccgccagcgc tgctatgtgg gccacgctgc cgctgctctg 60

cgccggggcc tggctcctgg gagtccccgt ctgcggtgcc gccgaactgt ccgtgaactc 120

cttagagaag tttcacttca agtcatggat gtctaagcac cgtaagacct acagtacgga 180

ggagtaccac cacaggctgc agacgtttgc cagcaactgg aggaagataa acgcccacaa 240

caatgggaac cacacattta aaatggcact gaaccaattt tcagacatga gctttgctga 300

aataaaacac aagtatctct ggtcagagcc tcagaattgc tcagccacca aaagtaacta 360

ccttcgaggt actggtccct acccaccttc cgtggactgg cggaaaaaag gaaattttgt 420

ctcacctgtg aaaaatcagg gtgcctgcgg cagttgctgg actttctcca ccactggggc 480

cctggagtct gcaatcgcca tcgcaaccgg aaagatgctg tccttggcgg aacagcagct 540

ggtggactgc gcccaggact tcaataatta cggctgccaa gggggtctcc ccagccaggc 600

tttcgagtat atcctgtaca acaaggggat catgggtgaa gacacctacc cctaccaggg 660

caaggatggt tattgcaagt tccaacctgg aaaggccatc ggctttgtca aggatgtagc 720

caacatcaca atctatgacg aggaagcgat ggtggaggct gtggccctct acaaccctgt 780

gagctttgcc tttgaggtga ctcaggactt catgatgtat agaacgggca tctactccag 840

tacttcctgc ataaaactc cagataaagt aaaccatgca gtactggctg ttgggtatgg 900

agaaaaaaat gggatccctt actggatcgt gaaaaactct tggggtcccc agtggggaat 960

gaacgggtac ttcctcatcg agcgcggaaa gaacatgtgt ggcctggctg cctgcgcctc 1020

ctaccccatc cctctggtgt gagccgtggc agccgcagcg cagactggcg gagaaggaga 1080

ggaacgggca gcctgggcct gggtggaaat cctgccctgg aggaagttgt ggggagatcc 1140

actgggaccc ccaacattct gccctcacct ctgtgcccag cctggaaacc tacagacaag 1200

gaggagttcc accatgagct cacccgtgtc tatgacgcaa agatcaccag ccatgtgcct 1260

tagtgtcctt cttaacagac tcaaaccaca tggaccacga atattctttc tgtccagaag 1320

ggctactttc cacatataga gctccaggga ctgtcttttc tgtattcgct gttcaataaa 1380

cattgagtga gcacctcca 1399

<210> 67

<211> 335

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin H precursor

<400> 67

Met Trp Ala Thr Leu Pro Leu Leu Cys Ala Gly Ala Trp Leu Leu Gly

1 5 10 15

Val Pro Val Cys Gly Ala Ala Glu Leu Ser Val Asn Ser Leu Glu Lys

20 25 30

Phe His Phe Lys Ser Trp Met Ser Lys His Arg Lys Thr Tyr Ser Thr

35 40 45

Glu Glu Tyr His His Arg Leu Gln Thr Phe Ala Ser Asn Trp Arg Lys

50 55 60

Ile Asn Ala His Asn Asn Gly Asn His Thr Phe Lys Met Ala Leu Asn

65 70 75 80

Gln Phe Ser Asp Met Ser Phe Ala Glu Ile Lys His Lys Tyr Leu Trp

85 90 95

Ser Glu Pro Gln Asn Cys Ser Ala Thr Lys Ser Asn Tyr Leu Arg Gly

100 105 110

Thr Gly Pro Tyr Pro Pro Ser Val Asp Trp Arg Lys Lys Gly Asn Phe

115 120 125

Val Ser Pro Val Lys Asn Gln Gly Ala Cys Gly Ser Cys Trp Thr Phe

130 135 140

Ser Thr Thr Gly Ala Leu Glu Ser Ala Ile Ala Ile Ala Thr Gly Lys

145 150 155 160

Met Leu Ser Leu Ala Glu Gln Gln Leu Val Asp Cys Ala Gln Asp Phe

165 170 175

Asn Asn His Gly Cys Gln Gly Gly Leu Pro Ser Gln Ala Phe Glu Tyr

180 185 190

Ile Leu Tyr Asn Lys Gly Ile Met Gly Glu Asp Thr Tyr Pro Tyr Gln

195 200 205

Gly Lys Asp Gly Tyr Cys Lys Phe Gln Pro Gly Lys Ala Ile Gly Phe

210 215 220

Val Lys Asp Val Ala Asn Ile Thr Ile Tyr Asp Glu Glu Ala Met Val

225 230 235 240

Glu Ala Val Ala Leu Tyr Asn Pro Val Ser Phe Ala Phe Glu Val Thr

245 250 255

Gln Asp Phe Met Met Tyr Arg Thr Gly Ile Tyr Ser Ser Thr Ser Cys

260 265 270

His Lys Thr Pro Asp Lys Val Asn His Ala Val Leu Ala Val Gly Tyr

275 280 285

Gly Glu Lys Asn Gly Ile Pro Tyr Trp Ile Val Lys Asn Ser Trp Gly

290 295 300

Pro Gln Trp Gly Met Asn Gly Tyr Phe Leu Ile Glu Arg Gly Lys Asn

305 310 315 320

Met Cys Gly Leu Ala Ala Cys Ala Ser Tyr Pro Ile Pro Leu Val

325 330 335

<210> 68

<211> 238

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin H mature

<400> 68

Glu Pro Gln Asn Cys Ser Ala Thr Lys Ser Asn Tyr Leu Arg Gly Thr

1 5 10 15

Gly Pro Tyr Pro Pro Ser Val Asp Trp Arg Lys Lys Gly Asn Phe Val

20 25 30

Ser Pro Val Lys Asn Gln Gly Ala Cys Gly Ser Cys Trp Thr Phe Ser

35 40 45

Thr Thr Gly Ala Leu Glu Ser Ala Ile Ala Ile Ala Thr Gly Lys Met

50 55 60

Leu Ser Leu Ala Glu Gln Gln Leu Val Asp Cys Ala Gln Asp Phe Asn

65 70 75 80

Asn His Gly Cys Gln Gly Gly Leu Pro Ser Gln Ala Phe Glu Tyr Ile

85 90 95

Leu Tyr Asn Lys Gly Ile Met Gly Glu Asp Thr Tyr Pro Tyr Gln Gly

100 105 110

Lys Asp Gly Tyr Cys Lys Phe Gln Pro Gly Lys Ala Ile Gly Phe Val
115 120 125
Lys Asp Val Ala Asn Ile Thr Ile Tyr Asp Glu Glu Ala Met Val Glu
130 135 140
Ala Val Ala Leu Tyr Asn Pro Val Ser Phe Ala Phe Glu Val Thr Gln
145 150 155 160
Asp Phe Met Met Tyr Arg Thr Gly Ile Tyr Ser Ser Thr Ser Cys His
165 170 175

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

<210> 69
<211> 1975
<212> DNA
<213> Mus musculus
<220>
<223> cathepsin F precursor
<400> 69
cggtgcccat tggccgcccc ggcgttctcc aacgttgtag ggaaactctc tgtggcctct 60
gacagcaggc tccgcctcgg gtctcttgat ccgtgtgttt gtgggtcagt gaatccgggc 120
gagcagcttc gacctcgcta tggcgcccct actgcagctt ctgtggctgc tgacactgct 180
ctcgactgtg gccctgagcc ccgtccccgc caagccctgg gcagatgacg agcaggcctg 240
gaacttgtcg tcccaggagc tgctggcccc cgcccgcttc gcgctggaca tgtacaatta 300
cggccgtgct gcggggacaa gggccgtgct aggagcggtg cgcggacgcg tccgccgggc 360

cggccagggc tctctgttct ccctggaagc cacactagag gagccacctt gcaatgatcc 420

cctggtgtgc ccactgcctg agacgaagaa aacagtgctc tgcagttttg aagtcctgga 480

agagctaaaa gaacacttgc tgctgaggag ggactgtagc ccagtgaatg ccaaggtcac 540

agagtttaga aatgcgactt tcagctcatt ccttccattg ttggacaagg atcccctgcc 600

ccaggacttc tctgtgaaga tggctccact cttcaaggac ttcatgacca cctataaccg 660

gacttatgaa tcaagggaag aagcccagtg gcgattgact gtctttgcaa gaaatatgat 720

acgagcacag aagattcagg ccctggaccg cggcacagct cagtatggga tcaccaagtt 780

cagtgacctc acagaggagg aattccacac catctacctg aatcccctct tacagaagga 840

gtctggcagg aagatgagtc cagccaagtc cataaatgat cttgccccgc ctgaatggga 900

ctggaggaag aaaggggctg tcactgaagt gaagaaccag ggcatgtgtg gctcctgctg 960

ggccttttct gtcacaggca acgtggaggg ccagtggttc ctgaaccggg ggactctgct 1020

ctccctgtca gagcaggagc tcttggattg tgacaaggtg gacaaggcct gcttgggtgg 1080

attgccctcc aacgcctatg cagccataaa gaatttggga gggctggaga cagaggatga 1140

ctacggctac cagggccatg ttcagacctg caacttctca gcacagatgg caaaagtcta 1200

catcaatgat tcagtggagc tgagccggaa tgaaaataag atagcagcct ggctggccca 1260

gaaaggacct atctcagttg ccattaacgc cttcggcatg cagttctatc gccacgggat 1320

tgctcaccca ttccggcccc tctgcagccc ttggttcatc gaccatgctg tgttgctggt 1380

gggctatggc aaccgctcta acattcctta ctgggccatc aagaacagct ggggcagtga 1440

ctggggtgag gagggttact actacttgta ccgtggatct ggagcctgtg gtgtgaatac 1500

catggccagc tcagccgtgg tgaactgaga gttgctggct caggacctat gttgtcacag 1560

tggccccttc cttagcccga ctcatgccca ggcccttcct cacgagacag agctggttgg 1620

ctgagggccg ggcactttgg acctcacggt gagccctggg ccctgggccc cttcgtccct 1680

ctttcctcta gtgctcatct gaagttcccc agctgcacct gtgtccgatt gtggtagcta 1740

ggaggatcct gaggtgcagg aggctttcat ggaagccagc gccggggcaa gaacctggct 1800

acagtatgat gcaggatgaa aatatgctcg tcataaaact agatctgtcc tcagcaggct 1860

ctgtcttttt gctttggtgc tcctcggtct gatgctgtca gttttctggt ccctttccac 1920

atccaggaaa gttgtgaccg gccttctcta agggcaataa agaggtagcc tgctc 1975

<210> 70

<211> 462

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<223> cathepsin F precursor

<400> 70

Met Ala Pro Leu Leu Gln Leu Leu Trp Leu Leu Thr Leu Leu Ser Thr
1 5 10 15

Val Ala Leu Ser Pro Val Pro Ala Lys Pro Trp Ala Asp Asp Glu Gln
20 25 30

Ala Trp Asn Leu Ser Ser Gln Glu Leu Leu Ala Pro Ala Arg Phe Ala
35 40 45

Leu Asp Met Tyr Asn Tyr Gly Arg Ala Ala Gly Thr Arg Ala Val Leu
50 55 60

Gly Ala Val Arg Gly Arg Val Arg Arg Ala Gly Gln Gly Ser Leu Phe
65 70 75 80

Ser Leu Glu Ala Thr Leu Glu Glu Pro Pro Cys Asn Asp Pro Leu Val
85 90 95

Cys Pro Leu Pro Glu Thr Lys Lys Thr Val Leu Cys Ser Phe Glu Val
100 105 110

Leu Glu Glu Leu Lys Glu His Leu Leu Leu Arg Arg Asp Cys Ser Pro
115 120 125

Val Asn Ala Lys Val Thr Glu Phe Arg Asn Ala Thr Phe Ser Ser Phe
130 135 140

Leu Pro Leu Leu Asp Lys Asp Pro Leu Pro Gln Asp Phe Ser Val Lys
145 150 155 160

Met Ala Pro Leu Phe Lys Asp Phe Met Thr Thr Tyr Asn Arg Thr Tyr
165 170 175

Glu Ser Arg Glu Glu Ala Gln Trp Arg Leu Thr Val Phe Ala Arg Asn
180 185 190

Met Ile Arg Ala Gln Lys Ile Gln Ala Leu Asp Arg Gly Thr Ala Gln
195 200 205

Tyr Gly Ile Thr Lys Phe Ser Asp Leu Thr Glu Glu Glu Phe His Thr
210 215 220

Ile Tyr Leu Asn Pro Leu Leu Gln Lys Glu Ser Gly Arg Lys Met Ser
225 230 235 240

Pro Ala Lys Ser Ile Asn Asp Leu Ala Pro Pro Glu Trp Asp Trp Arg
245 250 255
Lys Lys Gly Ala Val Thr Glu Val Lys Asn Gln Gly Met Cys Gly Ser
260 265 270
Cys Trp Ala Phe Ser Val Thr Gly Asn Val Glu Gly Gln Trp Phe Leu

275 280 285
Asn Arg Gly Thr Leu Leu Ser Leu Ser Glu Gln Glu Leu Leu Asp Cys
290 295 300
Asp Lys Val Asp Lys Ala Cys Leu Gly Gly Leu Pro Ser Asn Ala Tyr
305 310 315 320
Ala Ala Ile Lys Asn Leu Gly Gly Leu Glu Thr Glu Asp Asp Tyr Gly
325 330 335
Tyr Gln Gly His Val Gln Thr Cys Asn Phe Ser Ala Gln Met Ala Lys

340 345 350
Val Tyr Ile Asn Asp Ser Val Glu Leu Ser Arg Asn Glu Asn Lys Ile
355 360 365
Ala Ala Trp Leu Ala Gln Lys Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asn Ala
370 375 380
Phe Gly Met Gln Phe Tyr Arg His Gly Ile Ala His Pro Phe Arg Pro
385 390 395 400
Leu Cys Ser Pro Trp Phe Ile Asp His Ala Val Leu Leu Val Gly Tyr

405 410 415
Gly Asn Arg Ser Asn Ile Pro Tyr Trp Ala Ile Lys Asn Ser Trp Gly
420 425 430
Ser Asp Trp Gly Glu Glu Gly Tyr Tyr Tyr Leu Tyr Arg Gly Ser Gly
435 440 445
Ala Cys Gly Val Asn Thr Met Ala Ser Ser Ala Val Val Asn
450 455 460

<210> 71
<211> 214
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>

<223> cathepsin F mature

<400> 71

```
Ala Pro Pro Glu Trp Asp Trp Arg Lys Lys Gly Ala Val Thr Glu Val
 1               5                  10                  15
Lys Asn Gln Gly Met Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Val Thr Gly
            20                  25                  30
Asn Val Glu Gly Gln Trp Phe Leu Asn Arg Gly Thr Leu Leu Ser Leu
        35                  40                  45
Ser Glu Gln Glu Leu Leu Asp Cys Asp Lys Val Asp Lys Ala Cys Leu
    50                  55                  60

Gly Gly Leu Pro Ser Asn Ala Tyr Ala Ala Ile Lys Asn Leu Gly Gly
65                  70                  75                  80
Leu Glu Thr Glu Asp Asp Tyr Gly Tyr Gln Gly His Val Gln Thr Cys
                85                  90                  95
Asn Phe Ser Ala Gln Met Ala Lys Val Tyr Ile Asn Asp Ser Val Glu
            100                 105                 110
Leu Ser Arg Asn Glu Asn Lys Ile Ala Ala Trp Leu Ala Gln Lys Gly
        115                 120                 125

Pro Ile Ser Val Ala Ile Asn Ala Phe Gly Met Gln Phe Tyr Arg His
    130                 135                 140
Gly Ile Ala His Pro Phe Arg Pro Leu Cys Ser Pro Trp Phe Ile Asp
145                 150                 155                 160
His Ala Val Leu Leu Val Gly Tyr Gly Asn Arg Ser Asn Ile Pro Tyr
                165                 170                 175
Trp Ala Ile Lys Asn Ser Trp Gly Ser Asp Trp Gly Glu Glu Gly Tyr
            180                 185                 190

Tyr Tyr Leu Tyr Arg Gly Ser Gly Ala Cys Gly Val Asn Thr Met Ala
        195                 200                 205
Ser Ser Ala Val Val Asn
```

210

<210> 72

<211> 3453

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220>

<223> cathepsin O precursor

<400> 72

gaaaccgaaa gagaaagcgg gccgggcaca gtggacctcg ggcaccggga tgaagccgca 60

gttggtgaac ctcttgctac tgtgttgctg ctgtctcggc cgccacgggg tcgccgggac 120

ctggtcttgg agccaccagc gggaggccgc cgccttgcgg gaaagccttc atagacaccg 180

atacttgaac tcttttcctc atgaaaactc cactgccttc tatggagtaa atcagttttc 240

ttatttgttt cctgaagagt ttaaagcttt gtatttaggc agcaaatatg cctgggctcc 300

cagataccca gcagaaggac agagacctat ccccaatgtg tctttgccat tgagatttga 360

ctggagggac aagcatgttg tgaatcctgt aaggaaccag gagatgtgtg gaggatgctg 420

ggccttcagc gtggtgagtg ccatagagtc agctcgtgca atccaaggga aatctctgga 480

ttacctgagc gtgcagcagg tcatcgactg ctcctttaat aattctggct gcctcggtgg 540

ctctcctctc tgtgccttgc gctggctaaa tgagacacag ttgaagttgg tggcagattc 600

acagtaccca ttcaaggcag taaatggcca gtgtcgccac tttcctcaat cacaagctgg 660

agtttcagtc aaggattttt ctgcatataa cttcaggggc caagaggatg aaatggccag 720

agcacttctg tccttcggcc ctttggttgt gatagttgat gcgatgagct ggcaggatta 780

tctgggggggc ataatccaac atcactgctc cagtggggag gccaaccatg ccgttctcat 840

cacaggcttt gataggacag gaaatacacc atattggatg gtgcgaaact cctggggatc 900

ctcctgggga gtagaaggct atgcccacgt gaaaatggga ggtaatgttt gtggcattgc 960

agactctgta gctgctgtct ttgtgtgatc atgaattgtt ttggattcac catgagacaa 1020

ctacgaaaat gatgcacttc atagtgtgat ccaacatcat actcaactct aagcattatg 1080

caccttcaag ttccaacaat ttgtctacag agaggttcta agagcaaact ggcattttgt 1140

aaagcaacct aggacattct atttttgca aagacatgga cagccaaact tcataggaaa 1200

tccccaggac gttgactgat caacggactc tgtgggatag tgtgcacctc tgagagtttg 1260

gtgggatcag aagtcacata gtattctcct cctggaagca gttgggactt ttgcttgctt 1320

gttgtctttc tggctgtcta cattaaggaa gtattttggt cagggtgaat tgaagatatg 1380

atgagccttt gtttttccct tgtgacttat aatcaccagt cttagattac ctcatctaca 1440

agaactctca acctgatgca atgtgtgcct cataattaga atggccttct gttccatgtg 1500

aacagatttg gaatatcagt tgttttattt cagcaaatgg aacttactct agacagtaga 1560

acaaatgtgc accaagatga aacaacgatg cacaaagaga atcccatctt cagagagaca 1620

atccaactgg agttaaataa acacgtgaca acagtgtgat aaggagtaca ctatgccact 1680

tccagggagt catgatgtct ataaagcttc acttttaaac acccaaaatg tttagcttct 1740

tgccttcttc cctctgaggt agagaatgaa gtattgtcca catttattcc ctctcttgtc 1800

ctttatggta caagtcctat ggtttcctgg tggtttacct tccagtccaa agtaactcag 1860

taccgttggt tgtattccat ttctgttacc caatctctta cttaaaaaca aaatctctga 1920

cacaggctca cattgctcct tgtttatgtc cttcattaga ataccagcat caataacaaa 1980

gctccttact cttttgtctg taccagtgag aagcaatctt gaatgtgcag atcatggagg 2040

gtaaagaaac ggcagaagac atttcttaag gttttgaata aagtagccta attatcgaag 2100

gaatccagga aggaatgtag ttcagctata gtgtttctta atgactttca ttatgttatc 2160

agcaatgttt ctaataccca gtttcaaatg cagataaact tgaaattttc aaaatcactg 2220

ttactcttta agtattctgg attgataaca tttataataa tacaacctac atttgacttt 2280

gaattaaaag taacttattc ttaaatatgt agtctatgat ttattattat ttatgagcac 2340

taatagatat ttattagtat cgataagctt tatatttaca ttttcttgga tttgaaccct 2400

tatatccaat gtgcttttct ccatagatga ttttaattcc accatgtcca agattcctct 2460

catcatcttc ccatatctgt tgtcaatgct cagtggtcct cttctcctta ccttttcttt 2520

ctgtcagcag cattgctatt gtataagcag gccatagagt caaaaggaat tctagacaat 2580

caagttgtct cctccttaga acccattcct acatctgtct ccatcctctc tttcacgcat 2640

cctttctggg aggtacactt tttattatct cctatctaca ctcttcagtt gtttccagcc 2700

aacctaaaat aaaaagggag atatcttcat aaaagtttag gttttttttt tgtttgtttg 2760

tttgtttggt tggcttttgt cttttatttt tgtatagagt tatgatgagt tttgatgtga 2820

tgcacttcaa acacttttttg tgatagtttt tgttatgtat caattatatg taacactccc 2880

tttcagtgac ttgttagctt tattcctttc gttttcttgt tagtgcctgg tgtaagtaac 2940

tccctatggt tctgacaacc tttattagta actaaactat gtgaccttta acacagtagg 3000

tcctgaacag taatctccag agcagaacag atggctttga aagatgctac tataatgtgt 3060

cctatatttc cccagattta tatttctaaa atgatgttat cattttactc acaagtttta 3120

cagcactgga aatcagtaag ataacatgca aatttttca aataagcatt atggagaggt 3180

ctctctctac ctttgtatcc cctgtaaata agtgatgacg catatacacc agctcatggg 3240

tgctcctgcc ccagaaaacc agagacagag cagccgaatg tgttccttac tacacagcat 3300

tcatactgaa gatcaccaac aggtcctgaa agtgatttga caaggtcccc attgcaactg 3360

ttaaatgggt caactttgca gtgcctttga aatatcccat cacttgggag gcagaggcag 3420

gtgaatttct gaggtcaagg ccagcccccc cac 3453

<210> 73

<211> 312

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<223> cathepsin O precursor

<400> 73

Met Lys Pro Gln Leu Val Asn Leu Leu Leu Leu Cys Cys Cys Cys Leu
1 5 10 15

Gly Arg His Gly Val Ala Gly Thr Trp Ser Trp Ser His Gln Arg Glu
20 25 30

Ala Ala Ala Leu Arg Glu Ser Leu His Arg His Arg Tyr Leu Asn Ser
35 40 45

Phe Pro His Glu Asn Ser Thr Ala Phe Tyr Gly Val Asn Gln Phe Ser
50 55 60

Tyr Leu Phe Pro Glu Glu Phe Lys Ala Leu Tyr Leu Gly Ser Lys Tyr
65 70 75 80

Ala Trp Ala Pro Arg Tyr Pro Ala Glu Gly Gln Arg Pro Ile Pro Asn
85 90 95

Val Ser Leu Pro Leu Arg Phe Asp Trp Arg Asp Lys His Val Val Asn
100 105 110

Pro Val Arg Asn Gln Glu Met Cys Gly Gly Cys Trp Ala Phe Ser Val
115 120 125

Val Ser Ala Ile Glu Ser Ala Arg Ala Ile Gln Gly Lys Ser Leu Asp
130 135 140

Tyr Leu Ser Val Gln Gln Val Ile Asp Cys Ser Phe Asn Asn Ser Gly
145 150 155 160

Cys Leu Gly Gly Ser Pro Leu Cys Ala Leu Arg Trp Leu Asn Glu Thr
165 170 175

Gln Leu Lys Leu Val Ala Asp Ser Gln Tyr Pro Phe Lys Ala Val Asn
180 185 190

Gly Gln Cys Arg His Phe Pro Gln Ser Gln Ala Gly Val Ser Val Lys
195 200 205
Asp Phe Ser Ala Tyr Asn Phe Arg Gly Gln Glu Asp Glu Met Ala Arg
210 215 220
Ala Leu Leu Ser Phe Gly Pro Leu Val Val Ile Val Asp Ala Met Ser
225 230 235 240
Trp Gln Asp Tyr Leu Gly Gly Ile Ile Gln His His Cys Ser Ser Gly
245 250 255

Glu Ala Asn His Ala Val Leu Ile Thr Gly Phe Asp Arg Thr Gly Asn
260 265 270
Thr Pro Tyr Trp Met Val Arg Asn Ser Trp Gly Ser Ser Trp Gly Val
275 280 285
Glu Gly Tyr Ala His Val Lys Met Gly Gly Asn Val Cys Gly Ile Ala
290 295 300
Asp Ser Val Ala Ala Val Phe Val
305 310

<210> 74
<211> 214
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<223> cathepsin O mature
<400> 74
Leu Pro Leu Arg Phe Asp Trp Arg Asp Lys His Val Val Asn Pro Val
1 5 10 15
Arg Asn Gln Glu Met Cys Gly Gly Cys Trp Ala Phe Ser Val Val Ser
20 25 30
Ala Ile Glu Ser Ala Arg Ala Ile Gln Gly Lys Ser Leu Asp Tyr Leu
35 40 45
Ser Val Gln Gln Val Ile Asp Cys Ser Phe Asn Asn Ser Gly Cys Leu

50 55 60

Gly Gly Ser Pro Leu Cys Ala Leu Arg Trp Leu Asn Glu Thr Gln Leu
65 70 75 80
Lys Leu Val Ala Asp Ser Gln Tyr Pro Phe Lys Ala Val Asn Gly Gln
85 90 95
Cys Arg His Phe Pro Gln Ser Gln Ala Gly Val Ser Val Lys Asp Phe
100 105 110
Ser Ala Tyr Asn Phe Arg Gly Gln Glu Asp Glu Met Ala Arg Ala Leu
115 120 125

Leu Ser Phe Gly Pro Leu Val Val Ile Val Asp Ala Met Ser Trp Gln
130 135 140
Asp Tyr Leu Gly Gly Ile Ile Gln His His Cys Ser Ser Gly Glu Ala
145 150 155 160
Asn His Ala Val Leu Ile Thr Gly Phe Asp Arg Thr Gly Asn Thr Pro
165 170 175
Tyr Trp Met Val Arg Asn Ser Trp Gly Ser Ser Trp Gly Val Glu Gly
180 185 190

Tyr Ala His Val Lys Met Gly Gly Asn Val Cys Gly Ile Ala Asp Ser
195 200 205
Val Ala Ala Val Phe Val
210

<210> 75
<211> 1335
<212> DNA
<213> Mus musculus
<220>
<223> cathepsin R precursor
<400> 75
agcaactttt gaagagttga gtctgtggag tggattgagg cagaggcagt cacctcaggt 60
acttgagaca tggctgctgt tgtcttcata gccttcctgt atttgggagt ggcctcaggt 120
gttccagtac ttgattcaag tttggatgct gaatggcaag actggaagat aaagtataac 180

aaatcatata gcctgaagga agaaaaactg aagagagtgg tttgggaaga aaaattgaaa 240

atgatcaaac tacacaacag ggagaacagc ctgggtaaga atggcttcac catgaaaatg 300
aatgaatttg gtgaccagac tgatgaagaa ttcaggaaaa tgatgattga aatttcagtt 360
tggactcaca gagaggggaa aagtatcatg aaacgggaag ctggcagtat tctccccaaa 420
tttgtcgatt ggcgaaagaa aggatatgtg actcctgtac ggagacaggg agattgtgat 480
gcttgttggg catttgctgt gactggtgcc atagaagcac aggcaatctg gcaaacgggc 540
aaactcaccc ctctgagtgt gcagaacctg gtggactgtt ctaaacctca aggcaacaat 600
ggttgtcttg gtggtgatac atacaatgcc ttccagtatg ttttgcacaa tggtggtctg 660
gagtctgagg caacatatcc atatgaaggg aaagatggac catgcaggta taatccaaag 720

aattctaagg ctgaaatcac aggatttgtg tccctccccc aaagtgagga tatcctaatg 780
gctgctgtag caactattgg gcccatcact gctggaattg atgcttcaca tgagtctttc 840
aagaactata agggaggtat ttaccatgag ccaaattgta gcagtgatac tgtgactcat 900
ggagtcctcg tggttggtta cggatttaag ggaattgaga ccgatggtaa tcactactgg 960
ctgatcaaga atagctgggg taaacgatgg ggcattagag gctacatgaa gctcgccaaa 1020
gacaagaaca accactgtgg aattgcttca tatgctcact accctactat ttgagcaacc 1080
tggtggccac aaggaaggtt ttggcacaag acagcatttc taggggaggg ctatctgcta 1140
gtcagcgacc agcctttgct tggtatattc aagacttgtg tccctgaaga gcaaccttgt 1200

aatgtgattc tgggaccctt caactatttt gacatcatga acactattgc tctaactaac 1260
gtatgtttat tattccttca aaaaaatcag ctttaccgat tgtgcaaata aaatccttta 1320
aaaaataaaa tgcaa 1335
<210> 76
<211> 334
<212> PRT
<213> Mus musculus
<220>
<223> cathepsin R precursor
<400> 76
Met Ala Ala Val Val Phe Ile Ala Phe Leu Tyr Leu Gly Val Ala Ser
1 5 10 15
Gly Val Pro Val Leu Asp Ser Ser Leu Asp Ala Glu Trp Gln Asp Trp

20 25 30

Lys Ile Lys Tyr Asn Lys Ser Tyr Ser Leu Lys Glu Glu Lys Leu Lys
35 40 45
Arg Val Val Trp Glu Glu Lys Leu Lys Met Ile Lys Leu His Asn Arg
50 55 60
Glu Asn Ser Leu Gly Lys Asn Gly Phe Thr Met Lys Met Asn Glu Phe
65 70 75 80
Gly Asp Gln Thr Asp Glu Glu Phe Arg Lys Met Met Ile Glu Ile Ser

85 90 95
Val Trp Thr His Arg Glu Gly Lys Ser Ile Met Lys Arg Glu Ala Gly
100 105 110
Ser Ile Leu Pro Lys Phe Val Asp Trp Arg Lys Lys Gly Tyr Val Thr
115 120 125
Pro Val Arg Arg Gln Gly Asp Cys Asp Ala Cys Trp Ala Phe Ala Val
130 135 140
Thr Gly Ala Ile Glu Ala Gln Ala Ile Trp Gln Thr Gly Lys Leu Thr

145 150 155 160
Pro Leu Ser Val Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Lys Pro Gln Gly Asn
165 170 175
Asn Gly Cys Leu Gly Gly Asp Thr Tyr Asn Ala Phe Gln Tyr Val Leu
180 185 190
His Asn Gly Gly Leu Glu Ser Glu Ala Thr Tyr Pro Tyr Glu Gly Lys
195 200 205
Asp Gly Pro Cys Arg Tyr Asn Pro Lys Asn Ser Lys Ala Glu Ile Thr

210 215 220
Gly Phe Val Ser Leu Pro Gln Ser Glu Asp Ile Leu Met Ala Ala Val
225 230 235 240
Ala Thr Ile Gly Pro Ile Thr Ala Gly Ile Asp Ala Ser His Glu Ser
245 250 255
Phe Lys Asn Tyr Lys Gly Gly Ile Tyr His Glu Pro Asn Cys Ser Ser
260 265 270
Asp Thr Val Thr His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Lys Gly

275 280 285

Ile Glu Thr Asp Gly Asn His Tyr Trp Leu Ile Lys Asn Ser Trp Gly

290 295 300

Lys Arg Trp Gly Ile Arg Gly Tyr Met Lys Leu Ala Lys Asp Lys Asn

305 310 315 320

Asn His Cys Gly Ile Ala Ser Tyr Ala His Tyr Pro Thr Ile

325 330

<210> 77

<211> 220

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<223> cathepsin R mature

<400> 77

Leu Pro Lys Phe Val Asp Trp Arg Lys Lys Gly Tyr Val Thr Pro Val

1 5 10 15

Arg Arg Gln Gly Asp Cys Asp Ala Cys Trp Ala Phe Ala Val Thr Gly

20 25 30

Ala Ile Glu Ala Gln Ala Ile Trp Gln Thr Gly Lys Leu Thr Pro Leu

35 40 45

Ser Val Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Lys Pro Gln Gly Asn Asn Gly

50 55 60

Cys Leu Gly Gly Asp Thr Tyr Asn Ala Phe Gln Tyr Val Leu His Asn

65 70 75 80

Gly Gly Leu Glu Ser Glu Ala Thr Tyr Pro Tyr Glu Gly Lys Asp Gly

85 90 95

Pro Cys Arg Tyr Asn Pro Lys Asn Ser Lys Ala Glu Ile Thr Gly Phe

100 105 110

Val Ser Leu Pro Gln Ser Glu Asp Ile Leu Met Ala Ala Val Ala Thr

115 120 125

Ile Gly Pro Ile Thr Ala Gly Ile Asp Ala Ser His Glu Ser Phe Lys

130 135 140

Asn Tyr Lys Gly Gly Ile Tyr His Glu Pro Asn Cys Ser Ser Asp Thr
145 150 155 160
Val Thr His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Lys Gly Ile Glu
165 170 175
Thr Asp Gly Asn His Tyr Trp Leu Ile Lys Asn Ser Trp Gly Lys Arg
180 185 190

Trp Gly Ile Arg Gly Tyr Met Lys Leu Ala Lys Asp Lys Asn Asn His
195 200 205
Cys Gly Ile Ala Ser Tyr Ala His Tyr Pro Thr Ile
210 215 220

<210> 78

<211> 1327

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin W precursor

<400> 78

tgcgcggctt cctgcctcca tgccactcca gactgcaccg gcatggcact gactgcccac 60

ccctcctgcc tcctggccct gttggtggca ggcctagccc aaggcatcag aggccccctt 120

agggcccagg acctaggtcc ccagccgcta gagctgaaag aggccttcaa gttgttccag 180

atccagttca accggagtta cctgagccca gaagagcatg ctcaccgcct ggacatcttt 240

gcccacaacc tggcccaggc tcagaggctg caggaggagg acttgggcac agctgagttt 300

ggggtgactc cattcagtga cctcacagag gaggagtttg gccagctcta tggctatcgg 360

agggcagctg gaggggtccc cagcatgggc agagaaataa ggtctgaaga gccagaggag 420

tcagtacctt tcagctgtga ctggcggaag gtggccggcg ccatctcacc catcaaggac 480

cagaaaaact gcaactgctg ctgggccatg gcagcggcag gcaacataga gaccctgtgg 540

cgcatcagtt tctgggattt tgtggacgtc tccgtgcagg aactgctgga ctgtggccgc 600

tgtggggatg gctgccacgg tggcttcgtc tgggacgcgt tcataactgt cctcaacaac 660

agcggcctgg ccagtgaaaa ggactacccg ttccagggca aagtcagagc ccacaggtgc 720

caccccaaga agtaccagaa ggtggcctgg atccaggact tcatcatgct gcagaacaac 780

gagcacagaa ttgcgcagta cctggccact tatggcccca tcaccgtgac catcaacatg 840

aagccccttc agctataccg gaaaggtgtg atcaaggcca cacccaccac ctgtgacccc 900

cagcttgtgg accactctgt cctgctggtg ggttttggca gcgtcaagtc agaggagggg 960

atatgggcag agacagtctc atcgcagtct cagcctcagc ctccacaccc caccccatac 1020

tggatcctga agaactcctg gggggcccaa tggggagaga agggctattt ccggctgcac 1080

cgagggagca atacctgtgg catcaccaag ttcccgctca ctgcccgtgt gcagaaaccg 1140

gatatgaagc cccgagtctc ctgccctccc tgaacccacc tggccccctc agctctgtcc 1200

tgttaggcca actgcctcct tgccagcccc acccccaggt ttttgcccat cctcccaatc 1260

tcaatacagc ctgaataaac caagacaaga cctctgaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1320

aaaaaaa 1327

<210> 79

<211> 376

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin W precursor

<400> 79

Met Ala Leu Thr Ala His Pro Ser Cys Leu Leu Ala Leu Leu Val Ala
1 5 10 15

Gly Leu Ala Gln Gly Ile Arg Gly Pro Leu Arg Ala Gln Asp Leu Gly
20 25 30

Pro Gln Pro Leu Glu Leu Lys Glu Ala Phe Lys Leu Phe Gln Ile Gln
35 40 45

Phe Asn Arg Ser Tyr Leu Ser Pro Glu Glu His Ala His Arg Leu Asp
50 55 60

Ile Phe Ala His Asn Leu Ala Gln Ala Gln Arg Leu Gln Glu Glu Asp
65 70 75 80

Leu Gly Thr Ala Glu Phe Gly Val Thr Pro Phe Ser Asp Leu Thr Glu
85 90 95

Glu Glu Phe Gly Gln Leu Tyr Gly Tyr Arg Arg Ala Ala Gly Gly Val
100 105 110

Pro Ser Met Gly Arg Glu Ile Arg Ser Glu Glu Pro Glu Glu Ser Val
115 120 125

Pro Phe Ser Cys Asp Trp Arg Lys Val Ala Gly Ala Ile Ser Pro Ile

130 135 140

Lys Asp Gln Lys Asn Cys Asn Cys Cys Trp Ala Met Ala Ala Ala Gly
145 150 155 160
Asn Ile Glu Thr Leu Trp Arg Ile Ser Phe Trp Asp Phe Val Asp Val
165 170 175
Ser Val Gln Glu Leu Leu Asp Cys Gly Arg Cys Gly Asp Gly Cys His
180 185 190
Gly Gly Phe Val Trp Asp Ala Phe Ile Thr Val Leu Asn Asn Ser Gly
195 200 205

Leu Ala Ser Glu Lys Asp Tyr Pro Phe Gln Gly Lys Val Arg Ala His
210 215 220
Arg Cys His Pro Lys Lys Tyr Gln Lys Val Ala Trp Ile Gln Asp Phe
225 230 235 240
Ile Met Leu Gln Asn Asn Glu His Arg Ile Ala Gln Tyr Leu Ala Thr
245 250 255
Tyr Gly Pro Ile Thr Val Thr Ile Asn Met Lys Pro Leu Gln Leu Tyr
260 265 270

Arg Lys Gly Val Ile Lys Ala Thr Pro Thr Thr Cys Asp Pro Gln Leu
275 280 285
Val Asp His Ser Val Leu Leu Val Gly Phe Gly Ser Val Lys Ser Glu
290 295 300
Glu Gly Ile Trp Ala Glu Thr Val Ser Ser Gln Ser Gln Pro Gln Pro
305 310 315 320
Pro His Pro Thr Pro Tyr Trp Ile Leu Lys Asn Ser Trp Gly Ala Gln
325 330 335

Trp Gly Glu Lys Gly Tyr Phe Arg Leu His Arg Gly Ser Asn Thr Cys
340 345 350
Gly Ile Thr Lys Phe Pro Leu Thr Ala Arg Val Gln Lys Pro Asp Met
355 360 365
Lys Pro Arg Val Ser Cys Pro Pro
370 375

<210> 80

<211> 249

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin W mature

<400> 80

Val Pro Phe Ser Cys Asp Trp Arg Lys Val Ala Gly Ala Ile Ser Pro
1 5 10 15

Ile Lys Asp Gln Lys Asn Cys Asn Cys Cys Trp Ala Met Ala Ala Ala
20 25 30

Gly Asn Ile Glu Thr Leu Trp Arg Ile Ser Phe Trp Asp Phe Val Asp
35 40 45

Val Ser Val His Glu Leu Leu Asp Cys Gly Arg Cys Gly Asp Gly Cys
50 55 60

His Gly Gly Phe Val Trp Asp Ala Phe Ile Thr Val Leu Asn Asn Ser
65 70 75 80

Gly Leu Ala Ser Glu Lys Asp Tyr Pro Phe Gln Gly Lys Val Arg Ala
85 90 95

His Arg Cys His Pro Lys Lys Tyr Gln Lys Val Ala Trp Ile Gln Asp
100 105 110

Phe Ile Met Leu Gln Asn Asn Glu His Arg Ile Ala Gln Tyr Leu Ala
115 120 125

Thr Tyr Gly Pro Ile Thr Val Thr Ile Asn Met Lys Pro Leu Gln Leu
130 135 140

Tyr Arg Lys Gly Val Ile Lys Ala Thr Pro Thr Thr Cys Asp Pro Gln
145 150 155 160

Leu Val Asp His Ser Val Leu Leu Val Gly Phe Gly Ser Val Lys Ser
165 170 175

Glu Glu Gly Ile Trp Ala Glu Thr Val Ser Ser Gln Ser Gln Pro Gln
180 185 190

Pro Pro His Pro Thr Pro Tyr Trp Ile Leu Lys Asn Ser Trp Gly Ala

195 200 205

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

<210> 81
<211> 3007
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<223> calpain 1 large subunit precursor
<400> 81
aaggagagag ggagggcgga gggcggaggg gcggcgggag gagggcgggg aggagcgctc 60

ttcctggttg ggccctgccc tgagctgcca ccgggaagcc agcctcaggg actgcagcga 120
cccccaaaca cccctccccc aggatgtcgg aggagatcat cacgccggtg tactgcactg 180
gggtgtcagc ccaagtgcag aagcagcggg ccagggagct gggcctgggc cgccatgaga 240
atgccatcaa gtacctgggc caggattatg agcagctgcg ggtgcgatgc ctgcagagtg 300
ggaccctctt ccgtgatgag gccttccccc cggtacccca gagcctgggt tacaaggacc 360
tgggtcccaa ttcctccaag acctatggca tcaagtggaa gcgtcccacg gaactgctgt 420
caaaccccca gttcattgtg gatggagcta cccgcacaga catctgccag ggagcactgg 480
gggactgctg gctcttggcg gccattgcct ccctcactct caacgacacc ctcctgcacc 540

gagtggttcc gcacggccag agcttccaga atggctatgc cggcatcttc catttccagc 600
tgtggcaatt tggggagtgg gtggacgtgg tcgtggatga cctgctgccc atcaaggacg 660
ggaagctagt gttcgtgcac tctgccgaag gcaacgagtt ctggagcgcc ctgcttgaga 720
aggcctatgc caaggtaaat ggcagctacg aggccctgtc agggggcagc acctcagagg 780
gctttgagga cttcacaggc ggggttaccg agtggtacga gttgcgcaag gctcccagtg 840
acctctacca gatcatcctc aaggcgctgg agcggggctc cctgctgggc tgctccatag 900
acatctccag cgttctagac atggaggcca tcactttcaa gaagttggtg aagggccatg 960
cctactctgt gaccggggcc aagcaggtga actaccgagg ccaggtggtg agcctgatcc 1020

ggatgcggaa cccctggggc gaggtggagt ggacgggagc ctggagcgac agctcctcag 1080

agtggaacaa cgtggaccca tatgaacggg accagctccg ggtcaagatg gaggacgggg 1140

agttctggat gtcattccga gacttcatgc gggagttcac ccgcctggag atctgcaacc 1200

tcacacccga cgccctcaag agccggacca tccgcaaatg gaacaccaca ctctacgaag 1260

gcacctggcg gcgggggagc accgcggggg gctgccgaaa ctacccagcc accttctggg 1320

tgaaccctca gttcaagatc cggctggatg agacggatga cccggacgac tacggggacc 1380

gcgagtcagg ctgcagcttc gtgctcgccc ttatgcagaa gcaccgtcgc cgcgagcgcc 1440

gcttcggccg cgacatggag actattggct tcgcggtcta cgaggtccct ccggagctgg 1500

tgggccagcc ggccgtacac ttgaagcgtg acttcttcct ggccaatgcg tctcgggcgc 1560

gctcagagca gttcatcaac ctgcgagagg tcagcacccg cttccgcctg ccacccgggg 1620

agtatgtggt ggtgccctcc accttcgagc ccaacaagga gggcgacttc gtgctgcgct 1680

tcttctcaga gaagagtgct gggactgtgg agctggatga ccagatccag gccaatctcc 1740

ccgatgagca agtgctctca gaagaggaga ttgacgagaa cttcaaggcc ctcttcaggc 1800

agctggcagg ggaggacatg gagatcagcg tgaaggagtt gcggacaatc ctcaatagga 1860

tcatcagcaa acacaaagac ctgcggacca agggcttcag cctagagtcg tgccgcagca 1920

tggtgaacct catggatcgt gatggcaatg ggaagctggg cctggtggag ttcaacatcc 1980

tgtggaaccg catccggaat tacctgtcca tcttccggaa gtttgacctg gacaagtcgg 2040

gcagcatgag tgcctacgag atgcggatgg ccattgagtc ggcaggcttc aagctcaaca 2100

agaagctgta cgagctcatc atcacccgct actcggagcc cgacctggcg gtcgactttg 2160

acaatttcgt ttgctgcctg gtgcggctag agaccatgtt ccgatttttc aaaactctgg 2220

acacagatct ggatggagtt gtgacctttg acttgtttaa gtggttgcag ctgaccatgt 2280

ttgcatgagg cagggactcg gtccccttg ccgtgctccc ctccctcctc gtctgccaag 2340

cctcgcctcc taccacacca caccaggcca ccccagctgc aagtgccttc cttggagcag 2400

agaggcagcc tcgtcctcct gtcccctctc ctcccagcca ccatcgttca tctgctccgg 2460

gcagaactgt gtggcccctg cctgtgccag ccatgggctc gggatggact ccctgggccc 2520

cacccattgc caagccagga aggcagcttt cgcttgttcc tgcctcggga cagccccggg 2580

tttccccagc atcctgatgt gtcccctctc cccacttcag aggccaccca ctcagcacca 2640

ccggcctggc cttgcctgca gactataaac tataaccact agctcgacac agtctgcagt 2700

ccaggcgtgt ggagccgcct cccggctcgg ggaggccccg gggctgggaa cgcctgtgcc 2760

ttcctgcgcc gaagccaacg ccccctctgt ccttccctgg ccctgctgcc gaccaggagc 2820

tgcccagcct gtgggcggtc ggccttccct ccttcgctcc ttttttatat tagtgatttt 2880

aaaggggact cttcagggac ttgtgtactg gttatggggg tgccagaggc actaggcttg 2940

gggtggggag gtcccgtgtt ccatatagag gaaccccaaa taataaaagg ccccacatct 3000

gtctgtg 3007

<210> 82

<211> 714

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> calpain 1 large subunit

<400> 82

Met Ser Glu Glu Ile Ile Thr Pro Val Tyr Cys Thr Gly Val Ser Ala
1 5 10 15

Gln Val Gln Lys Gln Arg Ala Arg Glu Leu Gly Leu Gly Arg His Glu
20 25 30

Asn Ala Ile Lys Tyr Leu Gly Gln Asp Tyr Glu Gln Leu Arg Val Arg
35 40 45

Cys Leu Gln Ser Gly Thr Leu Phe Arg Asp Glu Ala Phe Pro Pro Val
50 55 60

Pro Gln Ser Leu Gly Tyr Lys Asp Leu Gly Pro Asn Ser Ser Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Gly Ile Lys Trp Lys Arg Pro Thr Glu Leu Leu Ser Asn Pro Gln
85 90 95

Phe Ile Val Asp Gly Ala Thr Arg Thr Asp Ile Cys Gln Gly Ala Leu
100 105 110

Gly Asp Cys Trp Leu Leu Ala Ala Ile Ala Ser Leu Thr Leu Asn Asp
115 120 125

Thr Leu Leu His Arg Val Val Pro His Gly Gln Ser Phe Gln Asn Gly
130 135 140

Tyr Ala Gly Ile Phe His Phe Gln Leu Trp Gln Phe Gly Glu Trp Val
145 150 155 160

Asp Val Val Val Asp Asp Leu Leu Pro Ile Lys Asp Gly Lys Leu Val

165 170 175

Phe Val His Ser Ala Glu Gly Asn Glu Phe Trp Ser Ala Leu Leu Glu

180 185 190

Lys Ala Tyr Ala Lys Val Asn Gly Ser Tyr Glu Ala Leu Ser Gly Gly

195 200 205

Ser Thr Ser Glu Gly Phe Glu Asp Phe Thr Gly Gly Val Thr Glu Trp

210 215 220

Tyr Glu Leu Arg Lys Ala Pro Ser Asp Leu Tyr Gln Ile Ile Leu Lys

225 230 235 240

Ala Leu Glu Arg Gly Ser Leu Leu Gly Cys Ser Ile Asp Ile Ser Ser

245 250 255

Val Leu Asp Met Glu Ala Ile Thr Phe Lys Lys Leu Val Lys Gly His

260 265 270

Ala Tyr Ser Val Thr Gly Ala Lys Gln Val Asn Tyr Arg Gly Gln Val

275 280 285

Val Ser Leu Ile Arg Met Arg Asn Pro Trp Gly Glu Val Glu Trp Thr

290 295 300

Gly Ala Trp Ser Asp Ser Ser Ser Glu Trp Asn Asn Val Asp Pro Tyr

305 310 315 320

Glu Arg Asp Gln Leu Arg Val Lys Met Glu Asp Gly Glu Phe Trp Met

325 330 335

Ser Phe Arg Asp Phe Met Arg Glu Phe Thr Arg Leu Glu Ile Cys Asn

340 345 350

Leu Thr Pro Asp Ala Leu Lys Ser Arg Thr Ile Arg Lys Trp Asn Thr

355 360 365

Thr Leu Tyr Glu Gly Thr Trp Arg Arg Gly Ser Thr Ala Gly Gly Cys

370 375 380

Arg Asn Tyr Pro Ala Thr Phe Trp Val Asn Pro Gln Phe Lys Ile Arg

385 390 395 400

Leu Asp Glu Thr Asp Asp Pro Asp Asp Tyr Gly Asp Arg Glu Ser Gly

405 410 415

Cys Ser Phe Val Leu Ala Leu Met Gln Lys His Arg Arg Arg Glu Arg
420 425 430

Arg Phe Gly Arg Asp Met Glu Thr Ile Gly Phe Ala Val Tyr Glu Val
435 440 445

Pro Pro Glu Leu Val Gly Gln Pro Ala Val His Leu Lys Arg Asp Phe
450 455 460

Phe Leu Ala Asn Ala Ser Arg Ala Arg Ser Glu Gln Phe Ile Asn Leu
465 470 475 480

Arg Glu Val Ser Thr Arg Phe Arg Leu Pro Pro Gly Glu Tyr Val Val
485 490 495

Val Pro Ser Thr Phe Glu Pro Asn Lys Glu Gly Asp Phe Val Leu Arg
500 505 510

Phe Phe Ser Glu Lys Ser Ala Gly Thr Val Glu Leu Asp Asp Gln Ile
515 520 525

Gln Ala Asn Leu Pro Asp Glu Gln Val Leu Ser Glu Glu Glu Ile Asp
530 535 540

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Phe Arg Gln Leu Ala Gly Glu Asp Met Glu
545 550 555 560

Ile Ser Val Lys Glu Leu Arg Thr Ile Leu Asn Arg Ile Ile Ser Lys
565 570 575

His Lys Asp Leu Arg Thr Lys Gly Phe Ser Leu Glu Ser Cys Arg Ser
580 585 590

Met Val Asn Leu Met Asp Arg Asp Gly Asn Gly Lys Leu Gly Leu Val
595 600 605

Glu Phe Asn Ile Leu Trp Asn Arg Ile Arg Asn Tyr Leu Ser Ile Phe
610 615 620

Arg Lys Phe Asp Leu Asp Lys Ser Gly Ser Met Ser Ala Tyr Glu Met
625 630 635 640

Arg Met Ala Ile Glu Ser Ala Gly Phe Lys Leu Asn Lys Lys Leu Tyr
645 650 655

Glu Leu Ile Ile Thr Arg Tyr Ser Glu Pro Asp Leu Ala Val Asp Phe

660 665 670

Asp Asn Phe Val Cys Cys Leu Val Arg Leu Glu Thr Met Phe Arg Phe
675 680 685
Phe Lys Thr Leu Asp Thr Asp Leu Asp Gly Val Val Thr Phe Asp Leu
690 695 700
Phe Lys Trp Leu Gln Leu Thr Met Phe Ala
705 710

<210> 83

<211> 3492

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> calpain 2 large subunit precursor

<400> 83

caggccgcag gatggcctgg tcccgggccg ggagcccagc aggccgggag cggctgaggc 60

cacaccccgc gggccgggcc gcttccctcc ggtgaatcat cgctcgcagc ggcggcgccc 120
gcagtggccg cagcagcgcg ccgggccctg gccgcgcccc agccgagcgc agcgcggagt 180
cgccccgacc tttctctgcg cagtacggcc gccgggaccg cagcatggcg ggcatcgcgg 240
ccaagctggc gaaggaccgg gaggcggccg aggggctggg ctcccacgag agggccatca 300
agtacctcaa ccaggactac gaggcgctgc ggaacgagtg cctggaggcc gggacgctct 360
tccaggaccc gtccttcccg gccatcccct cggccctggg cttcaaggag ttggggccct 420
actccagcaa aacccggggc atcgagtgga agcgccccac ggagatctgc gctgaccccc 480
agtttatcat tggaggagcc acccgcacag acatctgcca aggagccctg ggtgactgct 540

ggctgctggc agccattgcc tccctcacct tgaatgaaga aatcctggct cgagtcgtcc 600
ccctaaacca gagcttccag gaaaactatg cagggatctt tcacttccag ttctggcaat 660
acggcgagtg ggtggaggtg gtggtggatg acaggctgcc caccaaggac ggggagctgc 720
tctttgtgca ttcagccgaa gggagcgagt tctggagcgc cctgctggag aaggcatacg 780
ccaagatcaa cggatgctat gaagcgctat caggggggtgc caccactgag ggcttcgaag 840
acttcaccgg aggcattgct gagtggtatg agttgaagaa gccccctccc aacctgttca 900
agatcatcca gaaagctctg caaaaaggct ctctccttgg ctgctccatc gacatcacca 960
gcgccgcgga ctcggaggcc atcacgtttc agaagctggt gaaggggcac gcgtactcgg 1020

tcaccggagc cgaggaggtt gaaagtaacg gaagcctaca gaaactgatc cgcatccgaa 1080

atccctgggg agaagtggag tggacagggc ggtggaatga caactgccca agctggaaca 1140

ctatagaccc agaggagagg gaaaggctga ccagacggca tgaagatgga gaattctgga 1200

tgtctttcag tgacttcctg aggcactatt cccgcctgga gatctgtaac ctgaccccag 1260

acactctcac cagcgatacc tacaagaagt ggaaactcac caaaatggat gggaactgga 1320

ggcggggctc caccgcggga ggttgcagga actacccgaa cacattctgg atgaaccctc 1380

agtacctgat caagctggag gaggaggatg aggacgagga ggatggggag agcggctgca 1440

ccttcctggt ggggctcatt cagaagcacc gacggcggca gaggaagatg ggcgaggaca 1500

tgcacaccat cggctttggc atctatgagg ttccagagga gttaagtggg cagaccaaca 1560

tccacctcag caaaaacttc ttcctgacga atcgcgccag ggagcgctca gacaccttca 1620

tcaacctccg ggaggtgctc aaccgcttca agctgccgcc aggagagtac attctcgtgc 1680

cttccacctt cgaacccaac aaggatgggg atttctgcat ccgggtcttt tctgaaaaga 1740

aagctgacta ccaagctgtc gatgatgaaa tcgaggccaa tcttgaagag ttcgacatca 1800

gcgaggatga cattgatgat ggattcagga gactgtttgc ccagttggca ggagaggatg 1860

cggagatctc tgcctttgag ctgcagacca tcctgagaag ggttctagca aagcgccaag 1920

atatcaagtc agatggcttc agcatcgaga catgcaaaat tatggttgac atgctagatt 1980

cggacgggag tggcaagctg gggctgaagg agttctacat tctctggacg aagattcaaa 2040

aataccaaaa aatttaccga gaaatcgacg ttgacaggtc tggtaccatg aattcctatg 2100

aaatgcggaa ggcattagaa gaagcaggtt tcaagatgcc ctgtcaactc caccaagtca 2160

tcgttgctcg gtttgcagat gaccagctca tcatcgattt tgataatttt gttcggtgtt 2220

tggttcggct ggaaacgcta ttcaagatat ttaagcagct ggatcccgag aatactggaa 2280

caatagagct cgaccttatc tcttggctct gtttctcagt actttgaagt tataactaat 2340

ctgcctgaag acttctcatg atggaaaatc agccaaggac taagcttcca tagaaataca 2400

ctttgtatct ggacctcaaa attatgggaa catttactta aacggatgat catagctgaa 2460

aataatgata ctgtcaattt gagatagcag aagtttcaca catcaaagta aaagatttgc 2520

atatcattat actaaatgca aatgagtcgc ttaacccttg acaaggtcaa agaaagcttt 2580

aaatctgtaa atagtataca ctttttactt ttacacactt tcctgttcat agcaatatta 2640

aatcaggaaa aaaaaatgca gggaggtatt taacagctga gcaaaaacat tgagtcgctc 2700

tcaaaggaca cgaggccctt ggcagggaat atttaaagca acttcaagtt taaaatgcag 2760

ctgttgattc taccaaacaa cagtccaaga ttaccatttc ccatgagcca actgggaaac 2820

atggtatatc atgaagtaat cttgtcaagg catctggaga gtccaggaga gaagactcac 2880

ctctgtcgct tgggttaaac aagagacagg ttttgtagaa tattgattgg taatagtaaa 2940

tcgttctcct tacaatcaag ttcttgaccc tattcggcct tatacatctg gtcttacaaa 3000
gaccaaaggg atcctgcgct tgatcaactg aaccagtatg ccaaaaccag gcatccaatt 3060
tgtaaaccaa ttatgataaa ggacaaaata agctgtttgc cacctcaaaa ctttatgaac 3120
ttcaccacca ctagtgtctg tccatggagt tagaggggac atcacttaga agttcttata 3180
gaaaggacac aagtttgttt cctggcttta ccttgggaaa atgctagcaa cattatagaa 3240
attttgcctt gttgccttat cttcttccaa atgtactgtt aaataaaaat aaagggttac 3300
cccatgcaat cacaccatgc catgttttcc ttcctggagg gcagccccac aggacggttt 3360
atgagcacac aattatagct tgtttctact ttaacaaggt atgctgcctc tgtaaattca 3420

tgtattcaaa ggaaaagaca ccttgcctat aattaaaatg tggaactata aaatttttta 3480
aaatccaaaa aa 3492

<210> 84
<211> 700
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> calpain 2 large subunit precursor
<400> 84

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

Glu Ala Leu Arg Asn Glu Cys Leu Glu Ala Gly Thr Leu Phe Gln Asp
35 40 45
Pro Ser Phe Pro Ala Ile Pro Ser Ala Leu Gly Phe Lys Glu Leu Gly
50 55 60
Pro Tyr Ser Ser Lys Thr Arg Gly Ile Glu Trp Lys Arg Pro Thr Glu
65 70 75 80
Ile Cys Ala Asp Pro Gln Phe Ile Ile Gly Gly Ala Thr Arg Thr Asp
85 90 95

Ile Cys Gln Gly Ala Leu Gly Asp Cys Trp Leu Leu Ala Ala Ile Ala

100 105 110

Ser Leu Thr Leu Asn Glu Glu Ile Leu Ala Arg Val Val Pro Leu Asn

115 120 125

Gln Ser Phe Gln Glu Asn Tyr Ala Gly Ile Phe His Phe Gln Phe Trp

130 135 140

Gln Tyr Gly Glu Trp Val Glu Val Val Val Asp Asp Arg Leu Pro Thr

145 150 155 160

Lys Asp Gly Glu Leu Leu Phe Val His Ser Ala Glu Gly Ser Glu Phe

165 170 175

Trp Ser Ala Leu Leu Glu Lys Ala Tyr Ala Lys Ile Asn Gly Cys Tyr

180 185 190

Glu Ala Leu Ser Gly Gly Ala Thr Thr Glu Gly Phe Glu Asp Phe Thr

195 200 205

Gly Gly Ile Ala Glu Trp Tyr Glu Leu Lys Lys Pro Pro Pro Asn Leu

210 215 220

Phe Lys Ile Ile Gln Lys Ala Leu Gln Lys Gly Ser Leu Leu Gly Cys

225 230 235 240

Ser Ile Asp Ile Thr Ser Ala Ala Asp Ser Glu Ala Ile Thr Phe Gln

245 250 255

Lys Leu Val Lys Gly His Ala Tyr Ser Val Thr Gly Ala Glu Glu Val

260 265 270

Glu Ser Asn Gly Ser Leu Gln Lys Leu Ile Arg Ile Arg Asn Pro Trp

275 280 285

Gly Glu Val Glu Trp Thr Gly Arg Trp Asn Asp Asn Cys Pro Ser Trp

290 295 300

Asn Thr Ile Asp Pro Glu Glu Arg Glu Arg Leu Thr Arg Arg His Glu

305 310 315 320

Asp Gly Glu Phe Trp Met Ser Phe Ser Asp Phe Leu Arg His Tyr Ser

325 330 335

Arg Leu Glu Ile Cys Asn Leu Thr Pro Asp Thr Leu Thr Ser Asp Thr

340 345 350

Tyr Lys Lys Trp Lys Leu Thr Lys Met Asp Gly Asn Trp Arg Arg Gly
355 360 365

Ser Thr Ala Gly Gly Cys Arg Asn Tyr Pro Asn Thr Phe Trp Met Asn
370 375 380

Pro Gln Tyr Leu Ile Lys Leu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Asp
385 390 395 400

Gly Glu Ser Gly Cys Thr Phe Leu Val Gly Leu Ile Gln Lys His Arg
405 410 415

Arg Arg Gln Arg Lys Met Gly Glu Asp Met His Thr Ile Gly Phe Gly
420 425 430

Ile Tyr Glu Val Pro Glu Glu Leu Ser Gly Gln Thr Asn Ile His Leu
435 440 445

Ser Lys Asn Phe Phe Leu Thr Asn Arg Ala Arg Glu Arg Ser Asp Thr
450 455 460

Phe Ile Asn Leu Arg Glu Val Leu Asn Arg Phe Lys Leu Pro Pro Gly
465 470 475 480

Glu Tyr Ile Leu Val Pro Ser Thr Phe Glu Pro Asn Lys Asp Gly Asp
485 490 495

Phe Cys Ile Arg Val Phe Ser Glu Lys Lys Ala Asp Tyr Gln Ala Val
500 505 510

Asp Asp Glu Ile Glu Ala Asn Leu Glu Glu Phe Asp Ile Ser Glu Asp
515 520 525

Asp Ile Asp Asp Gly Phe Arg Arg Leu Phe Ala Gln Leu Ala Gly Glu
530 535 540

Asp Ala Glu Ile Ser Ala Phe Glu Leu Gln Thr Ile Leu Arg Arg Val
545 550 555 560

Leu Ala Lys Arg Gln Asp Ile Lys Ser Asp Gly Phe Ser Ile Glu Thr
565 570 575

Cys Lys Ile Met Val Asp Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Gly Lys Leu
580 585 590

Gly Leu Lys Glu Phe Tyr Ile Leu Trp Thr Lys Ile Gln Lys Tyr Gln

595 600 605

Lys Ile Tyr Arg Glu Ile Asp Val Asp Arg Ser Gly Thr Met Asn Ser
610 615 620
Tyr Glu Met Arg Lys Ala Leu Glu Glu Ala Gly Phe Lys Met Pro Cys
625 630 635 640
Gln Leu His Gln Val Ile Val Ala Arg Phe Ala Asp Asp Gln Leu Ile
645 650 655
Ile Asp Phe Asp Asn Phe Val Arg Cys Leu Val Arg Leu Glu Thr Leu
660 665 670

Phe Lys Ile Phe Lys Gln Leu Asp Pro Glu Asn Thr Gly Thr Ile Glu
675 680 685
Leu Asp Leu Ile Ser Trp Leu Cys Phe Ser Val Leu
690 695 700

<210> 85
<211> 699
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> calpain 2 large subunit
<400> 85

Ala Gly Ile Ala Ala Lys Leu Ala Lys Asp Arg Glu Ala Ala Glu Gly
1 5 10 15
Leu Gly Ser His Glu Arg Ala Ile Lys Tyr Leu Asn Gln Asp Tyr Glu

20 25 30
Ala Leu Arg Asn Glu Cys Leu Glu Ala Gly Thr Leu Phe Gln Asp Pro
35 40 45
Ser Phe Pro Ala Ile Pro Ser Ala Leu Gly Phe Lys Glu Leu Gly Pro
50 55 60
Tyr Ser Ser Lys Thr Arg Gly Ile Glu Trp Lys Arg Pro Thr Glu Ile
65 70 75 80
Cys Ala Asp Pro Gln Phe Ile Ile Gly Gly Ala Thr Arg Thr Asp Ile

85 90 95

Cys Gln Gly Ala Leu Gly Asp Cys Trp Leu Leu Ala Ala Ile Ala Ser

100 105 110

Leu Thr Leu Asn Glu Glu Ile Leu Ala Arg Val Val Pro Leu Asn Gln

115 120 125

Ser Phe Gln Glu Asn Tyr Ala Gly Ile Phe His Phe Gln Phe Trp Gln

130 135 140

Tyr Gly Glu Trp Val Glu Val Val Val Asp Asp Arg Leu Pro Thr Lys

145 150 155 160

Asp Gly Glu Leu Leu Phe Val His Ser Ala Glu Gly Ser Glu Phe Trp

165 170 175

Ser Ala Leu Leu Glu Lys Ala Tyr Ala Lys Ile Asn Gly Cys Tyr Glu

180 185 190

Ala Leu Ser Gly Gly Ala Thr Thr Glu Gly Phe Glu Asp Phe Thr Gly

195 200 205

Gly Ile Ala Glu Trp Tyr Glu Leu Lys Lys Pro Pro Pro Asn Leu Phe

210 215 220

Lys Ile Ile Gln Lys Ala Leu Gln Lys Gly Ser Leu Leu Gly Cys Ser

225 230 235 240

Ile Asp Ile Thr Ser Ala Ala Asp Ser Glu Ala Ile Thr Phe Gln Lys

245 250 255

Leu Val Lys Gly His Ala Tyr Ser Val Thr Gly Ala Glu Glu Val Glu

260 265 270

Ser Asn Gly Ser Leu Gln Lys Leu Ile Arg Ile Arg Asn Pro Trp Gly

275 280 285

Glu Val Glu Trp Thr Gly Arg Trp Asn Asp Asn Cys Pro Ser Trp Asn

290 295 300

Thr Ile Asp Pro Glu Glu Arg Glu Arg Leu Thr Arg Arg His Glu Asp

305 310 315 320

Gly Glu Phe Trp Met Ser Phe Ser Asp Phe Leu Arg His Tyr Ser Arg

325 330 335

Leu Glu Ile Cys Asn Leu Thr Pro Asp Thr Leu Thr Ser Asp Thr Tyr

340 345 350

Lys Lys Trp Lys Leu Thr Lys Met Asp Gly Asn Trp Arg Arg Gly Ser

355 360 365

Thr Ala Gly Gly Cys Arg Asn Tyr Pro Asn Thr Phe Trp Met Asn Pro

370 375 380

Gln Tyr Leu Ile Lys Leu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Asp Gly

385 390 395 400

Glu Ser Gly Cys Thr Phe Leu Val Gly Leu Ile Gln Lys His Arg Arg

405 410 415

Arg Gln Arg Lys Met Gly Glu Asp Met His Thr Ile Gly Phe Gly Ile

420 425 430

Tyr Glu Val Pro Glu Glu Leu Ser Gly Gln Thr Asn Ile His Leu Ser

435 440 445

Lys Asn Phe Phe Leu Thr Asn Arg Ala Arg Glu Arg Ser Asp Thr Phe

450 455 460

Ile Asn Leu Arg Glu Val Leu Asn Arg Phe Lys Leu Pro Pro Gly Glu

465 470 475 480

Tyr Ile Leu Val Pro Ser Thr Phe Glu Pro Asn Lys Asp Gly Asp Phe

485 490 495

Cys Ile Arg Val Phe Ser Glu Lys Lys Ala Asp Tyr Gln Ala Val Asp

500 505 510

Asp Glu Ile Glu Ala Asn Leu Glu Glu Phe Asp Ile Ser Glu Asp Asp

515 520 525

Ile Asp Asp Gly Phe Arg Arg Leu Phe Ala Gln Leu Ala Gly Glu Asp

530 535 540

Ala Glu Ile Ser Ala Phe Glu Leu Gln Thr Ile Leu Arg Arg Val Leu

545 550 555 560

Ala Lys Arg Gln Asp Ile Lys Ser Asp Gly Phe Ser Ile Glu Thr Cys

565 570 575

Lys Ile Met Val Asp Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Gly Lys Leu Gly

580 585 590

Leu Lys Glu Phe Tyr Ile Leu Trp Thr Lys Ile Gln Lys Tyr Gln Lys

595 600 605

Ile Tyr Arg Glu Ile Asp Val Asp Arg Ser Gly Thr Met Asn Ser Tyr

610 615 620

Glu Met Arg Lys Ala Leu Glu Glu Ala Gly Phe Lys Met Pro Cys Gln

625 630 635 640

Leu His Gln Val Ile Val Ala Arg Phe Ala Asp Asp Gln Leu Ile Ile

645 650 655

Asp Phe Asp Asn Phe Val Arg Cys Leu Val Arg Leu Glu Thr Leu Phe

660 665 670

Lys Ile Phe Lys Gln Leu Asp Pro Glu Asn Thr Gly Thr Ile Glu Leu

675 680 685

Asp Leu Ile Ser Trp Leu Cys Phe Ser Val Leu

690 695

<210> 86

<211> 1492

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> calpain small subunit 1

<400> 86

cgggcgacag cagggccgcg gtgcagtgtc cgacccgaga gttgcggcct gagtcaccgg 60

ccccgccctc cggagccgga cgctgcggga ggcccgggag cggcagtgga accgactccc 120

agaactccgg acgtgtgcgg cgcagtgagt cgcagccatg ttcctggtta actcgttctt 180

gaagggcggc ggcggcggcg gcgggggagg cgggggcctg ggtgggggcc tgggaaatgt 240

gcttggaggc ctgatcagcg gggccggggg cggcggcggc ggcggcggcg gcggcggcgg 300

tggtggaggc ggcggtggcg gtggaacggc catgcgcatc ctaggcggag tcatcagcgc 360

catcagcgag gcggctgcgc agtacaaccc ggagcccccg cccccacgca cacattactc 420

caacattgag gccaacgaga gtgaggaggt ccggcagttc cggagactct ttgcccagct 480

ggctggagat gacatggagg tcagcgccac agaactcatg aacattctca ataaggttgt 540

gacacgacac cctgatctga agactgatgg ttttggcatt gacacatgtc gcagcatggt 600

ggccgtgatg gatagcgaca ccacaggcaa gctgggcttt gaggaattca agtacttgtg 660

gaacaacatc aaaaggtggc aggccatata caaacagttc gacactgacc gatcagggac 720

catttgcagt agtgaactcc caggtgcctt tgaggcagca gggttccacc tgaatgagca 780

tctctataac atgatcatcc gacgctactc agatgaaagt gggaacatgg attttgacaa 840

cttcatcagc tgcttggtca ggctggacgc catgttccgt gccttcaaat ctcttgacaa 900

agatggcact ggacaaatcc aggtgaacat ccaggagtgg ctgcagctga ctatgtattc 960

ctgaactgga gccccagacc cgccccctca ctgccttgct ataggagtca cctggagcct 1020

cggtctctcc cagggccgat cctgtctgca gtcacatctt tgtggggcct gctgacccac 1080

aagcttttgt tctctcagta cttgttaccc agcttctcaa catccagggc ccaatttgcc 1140

ctgcctggag ttccccctgg ctctaggaca ctctaacaag ctctgtccac gggtctcccc 1200

attcccacca ggccctgcac acacccactc cgtaacctct cccctgtacc tgtgccaagc 1260

ctagcacttg tgatgcctcc atgccccgag ggccctctct cagttctggg aggatgactc 1320

cagtccctgc acgccctggc acacccttca cggttgctac ccaggcggcc aagctccaga 1380

ccgtgccaga cccaggtgcc ccagtgcctt tgtctatatt ctgctcccag cctgccaggc 1440

ccaggaggaa ataaacatgc cccagttgct gatctctaaa aaaaaaaaaa aa 1492

<210

> 87

<211> 268

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> calpain small subunit 1

<400> 87

Met Phe Leu Val Asn Ser Phe Leu Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Leu Gly Gly Gly Leu Gly Asn Val Leu Gly Gly Leu
 20 25 30

Ile Ser Gly Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
 35 40 45

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Ala Met Arg Ile Leu Gly Gly

50 55 60

Val Ile Ser Ala Ile Ser Glu Ala Ala Ala Gln Tyr Asn Pro Glu Pro
65 70 75 80
Pro Pro Pro Arg Thr His Tyr Ser Asn Ile Glu Ala Asn Glu Ser Glu
85 90 95
Glu Val Arg Gln Phe Arg Arg Leu Phe Ala Gln Leu Ala Gly Asp Asp
100 105 110
Met Glu Val Ser Ala Thr Glu Leu Met Asn Ile Leu Asn Lys Val Val

115 120 125
Thr Arg His Pro Asp Leu Lys Thr Asp Gly Phe Gly Ile Asp Thr Cys
130 135 140
Arg Ser Met Val Ala Val Met Asp Ser Asp Thr Thr Gly Lys Leu Gly
145 150 155 160
Phe Glu Glu Phe Lys Tyr Leu Trp Asn Asn Ile Lys Arg Trp Gln Ala
165 170 175
Ile Tyr Lys Gln Phe Asp Thr Asp Arg Ser Gly Thr Ile Cys Ser Ser

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

245 250 255
Asn Ile Gln Glu Trp Leu Gln Leu Thr Met Tyr Ser
260 265

<210> 88

<211> 2205

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin D precursor

<400> 88

gcgcacgccg gccgcgccca cgtgaccggt ccgggtgcaa acacgcgggt cagctgatcc 60

ggcccaactg cggcgtcatc ccggctataa gcgcacggcc tcggcgaccc tctccgaccc 120

ggccgccgcc gccatgcagc cctccagcct tctgccgctc gccctctgcc tgctggctgc 180

acccgcctcc gcgctcgtca ggatcccgct gcacaagttc acgtccatcc gccggaccat 240

gtcggaggtt gggggctctg tggaggacct gattgccaaa ggccccgtct caaagtactc 300

ccaggcggtg ccagccgtga ccgaggggcc cattcccgag gtgctcaaga actacatgga 360

cgcccagtac tacggggaga ttggcatcgg gacgcccccc cagtgcttca cagtcgtctt 420

cgacacgggc tcctccaacc tgtgggtccc ctccatccac tgcaaactgc tggacatcgc 480

ttgctggatc caccacaagt acaacagcga caagtccagc acctacgtga agaatggtac 540

ctcgtttgac atccactatg gctcgggcag cctctccggg tacctgagcc aggacactgt 600

gtcggtgccc tgccagtcag cgtcgtcagc ctctgccctg ggcggtgtca aagtggagag 660

gcaggtcttt ggggaggcca ccaagcagcc aggcatcacc ttcatcgcag ccaagttcga 720

tggcatcctg ggcatggcct acccccgcat ctccgtcaac aacgtgctgc ccgtcttcga 780

caacctgatg cagcagaagc tggtggacca gaacatcttc tccttctacc tgagcaggga 840

cccagatgcg cagcctgggg gtgagctgat gctgggtggc acagactcca agtattacaa 900

gggttctctg tcctacctga atgtcacccg caaggcctac tggcaggtcc acctggacca 960

ggtggaggtg gccagcgggc tgaccctgtg caaggagggc tgtgaggcca ttgtggacac 1020

aggcacttcc ctcatggtgg gcccggtgga tgaggtgcgc gagctgcaga aggccatcgg 1080

ggccgtgccg ctgattcagg gcgagtacat gatcccctgt gagaaggtgt ccaccctgcc 1140

cgcgatcaca ctgaagctgg gaggcaaagg ctacaagctg tccccagagg actacacgct 1200

caaggtgtcg caggccggga agaccctctg cctgagcggc ttcatgggca tggacatccc 1260

gccacccagc gggccactct ggatcctggg cgacgtcttc atcggccgct actacactgt 1320

gtttgaccgt gacaacaaca gggtgggctt cgccgaggct gcccgcctct agttcccaag 1380

gcgtccgcgc gccagcacag aaacagagga gagtcccaga gcaggaggcc cctggcccag 1440

cggcccctcc cacacacacc cacacactcg cccgcccact gtcctgggcg ccctggaagc 1500

cggcggccca agcccgactt gctgttttgt tctgtggttt tcccctccct gggttcagaa 1560

atgctgcctg cctgtctgtc tctccatctg tttggtgggg gtagagctga tccagagcac 1620

agatctgttt cgtgcattgg aagaccccac ccaagcttgg cagccgagct cgtgtatcct 1680

ggggctccct tcatctccag ggagtcccct ccccggccct accagcgccc gctgggctga 1740

gcccctaccc cacaccaggc cgtcctcccg ggccctccct tggaaacctg ccctgcctga 1800

gggcccctct gcccagcttg ggcccagctg ggctctgcca ccctacctgt tcagtgtccc 1860

gggcccgttg aggatgaggc cgctagaggc ctgaggatga gctggaagga gtgagagggg 1920

acaaaaccca ccttgttgga gcctgcaggg tggtgctggg actgagccag tcccaggggc 1980

atgtattggc ctggaggtgg ggttgggatt gggggctggt gccagccttc ctctgcagct 2040

gacctctgtt gtcctcccct tgggcggctg agagccccag ctgacatgga aatacagttg 2100

ttggcctccg gcctcccctc aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2160

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 2205

<210> 89

<211> 412

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin D precursor

<400> 89

Met Gln Pro Ser Ser Leu Leu Pro Leu Ala Leu Cys Leu Leu Ala Ala
1 5 10 15

Pro Ala Ser Ala Leu Val Arg Ile Pro Leu His Lys Phe Thr Ser Ile
20 25 30

Arg Arg Thr Met Ser Glu Val Gly Gly Ser Val Glu Asp Leu Ile Ala
35 40 45

Lys Gly Pro Val Ser Lys Tyr Ser Gln Ala Val Pro Ala Val Thr Glu
50 55 60

Gly Pro Ile Pro Glu Val Leu Lys Asn Tyr Met Asp Ala Gln Tyr Tyr
65 70 75 80

Gly Glu Ile Gly Ile Gly Thr Pro Pro Gln Cys Phe Thr Val Val Phe
85 90 95

Asp Thr Gly Ser Ser Asn Leu Trp Val Pro Ser Ile His Cys Lys Leu
100 105 110

Leu Asp Ile Ala Cys Trp Ile His His Lys Tyr Asn Ser Asp Lys Ser
115 120 125

Ser Thr Tyr Val Lys Asn Gly Thr Ser Phe Asp Ile His Tyr Gly Ser
130 135 140

Gly Ser Leu Ser Gly Tyr Leu Ser Gln Asp Thr Val Ser Val Pro Cys
145 150 155 160
Gln Ser Ala Ser Ser Ala Ser Ala Leu Gly Gly Val Lys Val Glu Arg
165 170 175

Gln Val Phe Gly Glu Ala Thr Lys Gln Pro Gly Ile Thr Phe Ile Ala
180 185 190
Ala Lys Phe Asp Gly Ile Leu Gly Met Ala Tyr Pro Arg Ile Ser Val
195 200 205
Asn Asn Val Leu Pro Val Phe Asp Asn Leu Met Gln Gln Lys Leu Val
210 215 220
Asp Gln Asn Ile Phe Ser Phe Tyr Leu Ser Arg Asp Pro Asp Ala Gln
225 230 235 240

Pro Gly Gly Glu Leu Met Leu Gly Gly Thr Asp Ser Lys Tyr Tyr Lys
245 250 255
Gly Ser Leu Ser Tyr Leu Asn Val Thr Arg Lys Ala Tyr Trp Gln Val
260 265 270
His Leu Asp Gln Val Glu Val Ala Ser Gly Leu Thr Leu Cys Lys Glu
275 280 285
Gly Cys Glu Ala Ile Val Asp Thr Gly Thr Ser Leu Met Val Gly Pro
290 295 300

Val Asp Glu Val Arg Glu Leu Gln Lys Ala Ile Gly Ala Val Pro Leu
305 310 315 320
Ile Gln Gly Glu Tyr Met Ile Pro Cys Glu Lys Val Ser Thr Leu Pro
325 330 335
Ala Ile Thr Leu Lys Leu Gly Gly Lys Gly Tyr Lys Leu Ser Pro Glu
340 345 350
Asp Tyr Thr Leu Lys Val Ser Gln Ala Gly Lys Thr Leu Cys Leu Ser
355 360 365

Gly Phe Met Gly Met Asp Ile Pro Pro Pro Ser Gly Pro Leu Trp Ile
370 375 380
Leu Gly Asp Val Phe Ile Gly Arg Tyr Tyr Thr Val Phe Asp Arg Asp

385 390 395 400

Asn Asn Arg Val Gly Phe Ala Glu Ala Ala Arg Leu

405 410

<210> 90

<211> 348

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin D mature

<400> 90

Gly Pro Ile Pro Glu Val Leu Lys Asn Tyr Met Asp Ala Gln Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Glu Ile Gly Ile Gly Thr Pro Pro Gln Cys Phe Thr Val Val Phe

20 25 30

Asp Thr Gly Ser Ser Asn Leu Trp Val Pro Ser Ile His Cys Lys Leu

35 40 45

Leu Asp Ile Ala Cys Trp Ile His His Lys Tyr Asn Ser Asp Lys Ser

50 55 60

Ser Thr Tyr Val Lys Asn Gly Thr Ser Phe Asp Ile His Tyr Gly Ser

65 70 75 80

Gly Ser Leu Ser Gly Tyr Leu Ser Gln Asp Thr Val Ser Val Pro Cys

85 90 95

Gln Ser Ala Ser Ser Ala Ser Ala Leu Gly Gly Val Lys Val Glu Arg

100 105 110

Gln Val Phe Gly Glu Ala Thr Lys Gln Pro Gly Ile Thr Phe Ile Ala

115 120 125

Ala Lys Phe Asp Gly Ile Leu Gly Met Ala Tyr Pro Arg Ile Ser Val

130 135 140

Asn Asn Val Leu Pro Val Phe Asp Asn Leu Met Gln Gln Lys Leu Val

145 150 155 160

Asp Gln Asn Ile Phe Ser Phe Tyr Leu Ser Arg Asp Pro Asp Ala Gln

165 170 175

Pro Gly Gly Glu Leu Met Leu Gly Gly Thr Asp Ser Lys Tyr Tyr Lys
180 185 190
Gly Ser Leu Ser Tyr Leu Asn Val Thr Arg Lys Ala Tyr Trp Gln Val

195 200 205
His Leu Asp Gln Val Glu Val Ala Ser Gly Leu Thr Leu Cys Lys Glu
210 215 220
Gly Cys Glu Ala Ile Val Asp Thr Gly Thr Ser Leu Met Val Gly Pro
225 230 235 240
Val Asp Glu Val Arg Glu Leu Gln Lys Ala Ile Gly Ala Val Pro Leu
245 250 255
Ile Gln Gly Glu Tyr Met Ile Pro Cys Glu Lys Val Ser Thr Leu Pro

260 265 270
Ala Ile Thr Leu Lys Leu Gly Gly Lys Gly Tyr Lys Leu Ser Pro Glu
275 280 285
Asp Tyr Thr Leu Lys Val Ser Gln Ala Gly Lys Thr Leu Cys Leu Ser
290 295 300
Gly Phe Met Gly Met Asp Ile Pro Pro Pro Ser Gly Pro Leu Trp Ile
305 310 315 320
Leu Gly Asp Val Phe Ile Gly Arg Tyr Tyr Thr Val Phe Asp Arg Asp

325 330 335
Asn Asn Arg Val Gly Phe Ala Glu Ala Ala Arg Leu
340 345

<210> 91
<211> 2228
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<223> cathepsin e transcript variant 1
<400> 91
atcattcggc cctcagactg ggctgggcag gtctgagagt tagggaaagt ccgttcccac 60
tgccctcggg gagagaagaa aggaggggggc aagggagaag ctgctggtcg gactcacaat 120
gaaaacgctc cttcttttgc tgctggtgct cctggagctg ggagaggccc aaggatccct 180

tcacagggtg cccctcagga ggcatccgtc cctcaagaag aagctgcggg cacggagcca 240

gctctctgag ttctggaaat cccataattt ggacatgatc cagttcaccg agtcctgctc 300

aatggaccag agtgccaagg aacccctcat caactacttg gatatggaat acttcggcac 360

tatctccatt ggctccccac cacagaactt cactgtcatc ttcgacactg gctcctccaa 420

cctctgggtc ccctctgtgt actgcactag cccagcctgc aagacgcaca gcaggttcca 480

gccttcccag tccagcacat acagccagcc aggtcaatct ttctccattc agtatggaac 540

cgggagcttg tccgggatca ttggagccga ccaagtctct gtggaaggac taaccgtggt 600

tggccagcag tttggagaaa gtgtcacaga gccaggccag acctttgtgg atgcagagtt 660

tgatggaatt ctgggcctgg gataccctc cttggctgtg ggaggagtga ctccagtatt 720

tgacaacatg atggctcaga acctggtgga cttgccgatg ttttctgtct acatgagcag 780

taacccagaa ggtggtgcgg ggagcgagct gatttttgga ggctacgacc actcccattt 840

ctctgggagc ctgaattggg tcccagtcac caagcaagct tactggcaga ttgcactgga 900

taacatccag gtgggaggca ctgttatgtt ctgctccgag ggctgccagg ccattgtgga 960

cacagggact tccctcatca ctggcccttc cgacaagatt aagcagctgc aaaacgccat 1020

tggggcagcc cccgtggatg gagaatatgc tgtggagtgt gccaacctta acgtcatgcc 1080

ggatgtcacc ttcaccatta acggagtccc ctataccctc agcccaactg cctacaccct 1140

actggacttc gtggatggaa tgcagttctg cagcagtggc tttcaaggac ttgacatcca 1200

ccctccagct gggcccctct ggatcctggg ggatgtcttc attcgacagt tttactcagt 1260

ctttgaccgt gggaataacc gtgtgggact ggccccagca gtcccctaag gaggggcctt 1320

gtgtctgtgc ctgcctgtct gacagacctt gaatatgtta ggctggggca ttctttacac 1380

ctacaaaaag ttattttcca gagaatgtag ctgtttccag ggttgcaact tgaattaaga 1440

ccaaacagaa catgagaata cacacacaca cacacatata cacacacaca cacttcacac 1500

atacacacca ctcccaccac cgtcatgatg gaggaattac gttatacatt catattttgt 1560

attgattttt gattatgaaa atcaaaaatt ttcacatttg attatgaaaa tctccaaaca 1620

tatgcacaag cagagatcat ggtataataa atccctttgc aactccactc agccctgaca 1680

acccatccac acacggccag gcctgtttat ctacactgct gcccactcct ctctccagct 1740

ccacatgctg tacctggatc attctgaagc aaattccgag cattacatca ttttgtccat 1800

aaatatttct aacatcctta aatatacaat cggaattcaa gcatctccca ttgtcccaca 1860

aatgtttggc tgtttttgta gttggattgt ttgtattagg attcaagcaa ggcccatata 1920

ttgcatttat ttgaaatgtc tgtaagtctc tttccatcta cagagtttag cacatttgaa 1980

cgttgctggt tgaaatcccg aggtgtcatt tgacatggtt ctctgaactt atctttccta 2040

taaaatggta gttagatctg gaggtctgat tttgtggcaa aaatacttcc taggtggtgc 2100

tgggtacttc ttgttgcatc ctgtcaggag gcagataatg ctggtgcctc tctattggta 2160

atgttaagac tgctgggtgg gtttggagtt cttggcttta atcattcatt acaaagttca 2220

gcatttta 2228

<210> 92

<211> 396

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin E isoform a precursor

<400> 92

Met Lys Thr Leu Leu Leu Leu Leu Leu Val Leu Leu Glu Leu Gly Glu
1 5 10 15

Ala Gln Gly Ser Leu His Arg Val Pro Leu Arg Arg His Pro Ser Leu
20 25 30

Lys Lys Lys Leu Arg Ala Arg Ser Gln Leu Ser Glu Phe Trp Lys Ser
35 40 45

His Asn Leu Asp Met Ile Gln Phe Thr Glu Ser Cys Ser Met Asp Gln
50 55 60

Ser Ala Lys Glu Pro Leu Ile Asn Tyr Leu Asp Met Glu Tyr Phe Gly
65 70 75 80

Thr Ile Ser Ile Gly Ser Pro Pro Gln Asn Phe Thr Val Ile Phe Asp
85 90 95

Thr Gly Ser Ser Asn Leu Trp Val Pro Ser Val Tyr Cys Thr Ser Pro
100 105 110

Ala Cys Lys Thr His Ser Arg Phe Gln Pro Ser Gln Ser Ser Thr Tyr
115 120 125

Ser Gln Pro Gly Gln Ser Phe Ser Ile Gln Tyr Gly Thr Gly Ser Leu
130 135 140

Ser Gly Ile Ile Gly Ala Asp Gln Val Ser Val Glu Gly Leu Thr Val
145 150 155 160

Val Gly Gln Gln Phe Gly Glu Ser Val Thr Glu Pro Gly Gln Thr Phe
165 170 175
Val Asp Ala Glu Phe Asp Gly Ile Leu Gly Leu Gly Tyr Pro Ser Leu
180 185 190
Ala Val Gly Gly Val Thr Pro Val Phe Asp Asn Met Met Ala Gln Asn
195 200 205
Leu Val Asp Leu Pro Met Phe Ser Val Tyr Met Ser Ser Asn Pro Glu
210 215 220

Gly Gly Ala Gly Ser Glu Leu Ile Phe Gly Gly Tyr Asp His Ser His
225 230 235 240
Phe Ser Gly Ser Leu Asn Trp Val Pro Val Thr Lys Gln Ala Tyr Trp
245 250 255
Gln Ile Ala Leu Asp Asn Ile Gln Val Gly Gly Thr Val Met Phe Cys
260 265 270
Ser Glu Gly Cys Gln Ala Ile Val Asp Thr Gly Thr Ser Leu Ile Thr
275 280 285

Gly Pro Ser Asp Lys Ile Lys Gln Leu Gln Asn Ala Ile Gly Ala Ala
290 295 300
Pro Val Asp Gly Glu Tyr Ala Val Glu Cys Ala Asn Leu Asn Val Met
305 310 315 320
Pro Asp Val Thr Phe Thr Ile Asn Gly Val Pro Tyr Thr Leu Ser Pro
325 330 335
Thr Ala Tyr Thr Leu Leu Asp Phe Val Asp Gly Met Gln Phe Cys Ser
340 345 350

Ser Gly Phe Gln Gly Leu Asp Ile His Pro Pro Ala Gly Pro Leu Trp
355 360 365
Ile Leu Gly Asp Val Phe Ile Arg Gln Phe Tyr Ser Val Phe Asp Arg
370 375 380
Gly Asn Asn Arg Val Gly Leu Ala Pro Ala Val Pro
385 390 395
<210> 93
<211> 343

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin E isoform a mature

<400> 93

Ile Gln Phe Thr Glu Ser Cys Ser Met Asp Gln Ser Ala Lys Glu Pro

1 5 10 15

Leu Ile Asn Tyr Leu Asp Met Glu Tyr Phe Gly Thr Ile Ser Ile Gly

20 25 30

Ser Pro Pro Gln Asn Phe Thr Val Ile Phe Asp Thr Gly Ser Ser Asn

35 40 45

Leu Trp Val Pro Ser Val Tyr Cys Thr Ser Pro Ala Cys Lys Thr His

50 55 60

Ser Arg Phe Gln Pro Ser Gln Ser Ser Thr Tyr Ser Gln Pro Gly Gln

65 70 75 80

Ser Phe Ser Ile Gln Tyr Gly Thr Gly Ser Leu Ser Gly Ile Ile Gly

85 90 95

Ala Asp Gln Val Ser Val Glu Gly Leu Thr Val Val Gly Gln Gln Phe

100 105 110

Gly Glu Ser Val Thr Glu Pro Gly Gln Thr Phe Val Asp Ala Glu Phe

115 120 125

Asp Gly Ile Leu Gly Leu Gly Tyr Pro Ser Leu Ala Val Gly Gly Val

130 135 140

Thr Pro Val Phe Asp Asn Met Met Ala Gln Asn Leu Val Asp Leu Pro

145 150 155 160

Met Phe Ser Val Tyr Met Ser Ser Asn Pro Glu Gly Gly Ala Gly Ser

165 170 175

Glu Leu Ile Phe Gly Gly Tyr Asp His Ser His Phe Ser Gly Ser Leu

180 185 190

Asn Trp Val Pro Val Thr Lys Gln Ala Tyr Trp Gln Ile Ala Leu Asp

195 200 205

Asn Ile Gln Val Gly Gly Thr Val Met Phe Cys Ser Glu Gly Cys Gln
210 215 220
Ala Ile Val Asp Thr Gly Thr Ser Leu Ile Thr Gly Pro Ser Asp Lys
225 230 235 240
Ile Lys Gln Leu Gln Asn Ala Ile Gly Ala Ala Pro Val Asp Gly Glu
245 250 255
Tyr Ala Val Glu Cys Ala Asn Leu Asn Val Met Pro Asp Val Thr Phe

260 265 270
Thr Ile Asn Gly Val Pro Tyr Thr Leu Ser Pro Thr Ala Tyr Thr Leu
275 280 285
Leu Asp Phe Val Asp Gly Met Gln Phe Cys Ser Ser Gly Phe Gln Gly
290 295 300
Leu Asp Ile His Pro Pro Ala Gly Pro Leu Trp Ile Leu Gly Asp Val
305 310 315 320
Phe Ile Arg Gln Phe Tyr Ser Val Phe Asp Arg Gly Asn Asn Arg Val

325 330 335
Gly Leu Ala Pro Ala Val Pro
340

<210> 94
<211> 2086
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<223> cathepsin E transcript variant 2
<400> 94
atcattcggc cctcagactg ggctgggcag gtctgagagt tagggaaagt ccgttcccac 60
tgccctcggg gagagaagaa aggaggggggc aagggagaag ctgctggtcg gactcacaat 120
gaaaacgctc cttcttttgc tgctggtgct cctggagctg ggagaggccc aaggatccct 180
tcacagggtg cccctcagga ggcatccgtc cctcaagaag aagctgcggg cacggagcca 240

gctctctgag ttctggaaat cccataattt ggacatgatc cagttcaccg agtcctgctc 300
aatggaccag agtgccaagg aacccctcat caactacttg gatatggaat acttcggcac 360
tatctccatt ggctccccac cacagaactt cactgtcatc ttcgacactg gctcctccaa 420

cctctgggtc ccctctgtgt actgcactag cccagcctgc aagacgcaca gcaggttcca 480

gccttcccag tccagcacat acagccagcc aggtcaatct ttctccattc agtatggaac 540

cgggagcttg tccgggatca ttggagccga ccaagtctct gtggaaggac taaccgtggt 600

tggccagcag tttggagaaa gtgtcacaga gccaggccag acctttgtgg atgcagagtt 660

tgatggaatt ctgggcctgg gataccctc cttggctgtg ggaggagtga ctccagtatt 720

tgacaacatg atggctcaga acctggtgga cttgccgatg ttttctgtct acatgagcag 780

taacccagaa ggtggtgcgg ggagcgagct gatttttgga ggctacgacc actcccattt 840

ctctgggagc ctgaattggg tcccagtcac caagcaagct tactggcaga ttgcactgga 900

taatatgctg tggagtgtgc caaccttaac gtcatgccgg atgtcacctt caccattaac 960

ggagtcccct ataccctcag cccaactgcc tacaccctac tggacttcgt ggatggaatg 1020

cagttctgca gcagtggctt tcaaggactt gacatccacc ctccagctgg gcccctctgg 1080

atcctggggg atgtcttcat tcgacagttt tactcagtct ttgaccgtgg gaataaccgt 1140

gtgggactgg ccccagcagt cccctaagga ggggccttgt gtctgtgcct gcctgtctga 1200

cagaccttga atatgttagg ctggggcatt ctttacacct acaaaaagtt attttccaga 1260

gaatgtagct gtttccaggg ttgcaacttg aattaagacc aaacagaaca tgagaataca 1320

cacacacaca cacatataca cacacacaca cttcacacat acacaccact cccaccaccg 1380

tcatgatgga ggaattacgt tatacattca tattttgtat tgatttttga ttatgaaaat 1440

caaaaatttt cacatttgat tatgaaaatc tccaaacata tgcacaagca gagatcatgg 1500

tataataaat ccctttgcaa ctccactcag ccctgacaac ccatccacac acggccaggc 1560

ctgtttatct acactgctgc ccactcctct ctccagctcc acatgctgta cctggatcat 1620

tctgaagcaa attccgagca ttacatcatt ttgtccataa atatttctaa catccttaaa 1680

tatacaatcg gaattcaagc atctcccatt gtcccacaaa tgtttggctg tttttgtagt 1740

tggattgttt gtattaggat tcaagcaagg cccatatatt gcatttattt gaaatgtctg 1800

taagtctctt tccatctaca gagtttagca catttgaacg ttgctggttg aaatcccgag 1860

gtgtcatttg acatggttct ctgaacttat ctttcctata aaatggtagt tagatctgga 1920

ggtctgattt tgtggcaaaa atacttccta ggtggtgctg ggtacttctt gttgcatcct 1980

gtcaggaggc agataatgct ggtgcctctc tattggtaat gttaagactg ctgggtgggt 2040

ttggagttct tggctttaat cattcattac aaagttcagc atttta 2086

<210

> 95

<211> 363

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin E isoform B precursor

<400> 95

Met Lys Thr Leu Leu Leu Leu Leu Leu Val Leu Leu Glu Leu Gly Glu
1 5 10 15

Ala Gln Gly Ser Leu His Arg Val Pro Leu Arg Arg His Pro Ser Leu
20 25 30

Lys Lys Lys Leu Arg Ala Arg Ser Gln Leu Ser Glu Phe Trp Lys Ser
35 40 45

His Asn Leu Asp Met Ile Gln Phe Thr Glu Ser Cys Ser Met Asp Gln

50 55 60

Ser Ala Lys Glu Pro Leu Ile Asn Tyr Leu Asp Met Glu Tyr Phe Gly
65 70 75 80

Thr Ile Ser Ile Gly Ser Pro Pro Gln Asn Phe Thr Val Ile Phe Asp
85 90 95

Thr Gly Ser Ser Asn Leu Trp Val Pro Ser Val Tyr Cys Thr Ser Pro
100 105 110

Ala Cys Lys Thr His Ser Arg Phe Gln Pro Ser Gln Ser Ser Thr Tyr

115 120 125

Ser Gln Pro Gly Gln Ser Phe Ser Ile Gln Tyr Gly Thr Gly Ser Leu
130 135 140

Ser Gly Ile Ile Gly Ala Asp Gln Val Ser Val Glu Gly Leu Thr Val
145 150 155 160

Val Gly Gln Gln Phe Gly Glu Ser Val Thr Glu Pro Gly Gln Thr Phe
165 170 175

Val Asp Ala Glu Phe Asp Gly Ile Leu Gly Leu Gly Tyr Pro Ser Leu

180 185 190

Ala Val Gly Gly Val Thr Pro Val Phe Asp Asn Met Met Ala Gln Asn
195 200 205

Leu Val Asp Leu Pro Met Phe Ser Val Tyr Met Ser Ser Asn Pro Glu
210 215 220

Gly Gly Ala Gly Ser Glu Leu Ile Phe Gly Gly Tyr Asp His Ser His

225 230 235 240

Phe Ser Gly Ser Leu Asn Trp Val Pro Val Thr Lys Gln Ala Tyr Trp

245 250 255

Gln Ile Ala Leu Asp Asn Met Leu Trp Ser Val Pro Thr Leu Thr Ser

260 265 270

Cys Arg Met Ser Pro Ser Pro Leu Thr Glu Ser Pro Ile Pro Ser Ala

275 280 285

Gln Leu Pro Thr Pro Tyr Trp Thr Ser Trp Met Glu Cys Ser Ser Ala

290 295 300

Ala Val Ala Phe Lys Asp Leu Thr Ser Thr Leu Gln Leu Gly Pro Ser

305 310 315 320

Gly Ser Trp Gly Met Ser Ser Phe Asp Ser Phe Thr Gln Ser Leu Thr

325 330 335

Val Gly Ile Thr Val Trp Asp Trp Pro Gln Gln Ser Pro Lys Glu Gly

340 345 350

Pro Cys Val Cys Ala Cys Leu Ser Asp Arg Pro

355 360

<210> 96

<211> 310

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin E isoform b mature

<400> 96

Ile Gln Phe Thr Glu Ser Cys Ser Met Asp Gln Ser Ala Lys Glu Pro

1 5 10 15

Leu Ile Asn Tyr Leu Asp Met Glu Tyr Phe Gly Thr Ile Ser Ile Gly

20 25 30

Ser Pro Pro Gln Asn Phe Thr Val Ile Phe Asp Thr Gly Ser Ser Asn

35 40 45

Leu Trp Val Pro Ser Val Tyr Cys Thr Ser Pro Ala Cys Lys Thr His

50 55 60

Ser Arg Phe Gln Pro Ser Gln Ser Ser Thr Tyr Ser Gln Pro Gly Gln
65 70 75 80
Ser Phe Ser Ile Gln Tyr Gly Thr Gly Ser Leu Ser Gly Ile Ile Gly
85 90 95
Ala Asp Gln Val Ser Val Glu Gly Leu Thr Val Val Gly Gln Gln Phe
100 105 110
Gly Glu Ser Val Thr Glu Pro Gly Gln Thr Phe Val Asp Ala Glu Phe
115 120 125

Asp Gly Ile Leu Gly Leu Gly Tyr Pro Ser Leu Ala Val Gly Gly Val
130 135 140
Thr Pro Val Phe Asp Asn Met Met Ala Gln Asn Leu Val Asp Leu Pro
145 150 155 160
Met Phe Ser Val Tyr Met Ser Ser Asn Pro Glu Gly Gly Ala Gly Ser
165 170 175
Glu Leu Ile Phe Gly Gly Tyr Asp His Ser His Phe Ser Gly Ser Leu
180 185 190

Asn Trp Val Pro Val Thr Lys Gln Ala Tyr Trp Gln Ile Ala Leu Asp
195 200 205
Asn Met Leu Trp Ser Val Pro Thr Leu Thr Ser Cys Arg Met Ser Pro
210 215 220
Ser Pro Leu Thr Glu Ser Pro Ile Pro Ser Ala Gln Leu Pro Thr Pro
225 230 235 240
Tyr Trp Thr Ser Trp Met Glu Cys Ser Ser Ala Ala Val Ala Phe Lys
245 250 255

Asp Leu Thr Ser Thr Leu Gln Leu Gly Pro Ser Gly Ser Trp Gly Met
260 265 270
Ser Ser Phe Asp Ser Phe Thr Gln Ser Leu Thr Val Gly Ile Thr Val
275 280 285
Trp Asp Trp Pro Gln Gln Ser Pro Lys Glu Gly Pro Cys Val Cys Ala
290 295 300

Cys Leu Ser Asp Arg Pro

305 310

<210> 97

<211> 1973

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-1 precursor

<400> 97

gggatattgg agtagcaaga ggctgggaag ccatcactta ccttgcactg agaaagaaga 60

caaaggccag tatgcacagc tttcctccac tgctgctgct gctgttctgg ggtgtggtgt 120

ctcacagctt cccagcgact ctagaaacac aagagcaaga tgtggactta gtccagaaat 180

acctggaaaa atactacaac ctgaagaatg atgggaggca agttgaaaag cggagaaata 240

gtggcccagt ggttgaaaaa ttgaagcaaa tgcaggaatt ctttgggctg aaagtgactg 300

ggaaaccaga tgctgaaacc ctgaaggtga tgaagcagcc cagatgtgga gtgcctgatg 360

tggctcagtt tgtcctcact gaggggaacc ctcgctggga gcaaacacat ctgacctaca 420

ggattgaaaa ttacacgcca gatttgccaa gagcagatgt ggaccatgcc attgagaaag 480

ccttccaact ctggagtaat gtcacacctc tgacattcac caaggtctct gagggtcaag 540

cagacatcat gatatctttt gtcaggggag atcatcggga caactctcct tttgatggac 600

ctggaggaaa tcttgctcat gcttttcaac caggcccagg tattggaggg gatgctcatt 660

ttgatgaaga tgaaaggtgg accaacaatt tcagagagta caacttacat cgtgttgcgg 720

ctcatgaact cggccattct cttggactct cccattctac tgatatcggg gctttgatgt 780

accctagcta caccttcagt ggtgatgttc agctagctca ggatgacatt gatggcatcc 840

aagccatata tggacgttcc caaaatcctg tccagcccat cggcccacaa accccaaaag 900

cgtgtgacag taagctaacc tttgatgcta taactacgat tcggggagaa gtgatgttct 960

ttaaagacag attctacatg cgcacaaatc ccttctaccc ggaagttgag ctcaatttca 1020

tttctgtttt ctggccacaa ctgccaaatg ggcttgaagc tgcttacgaa tttgccgaca 1080

gagatgaagt ccggtttttc aaagggaata agtactgggc tgttcaggga cagaatgtgc 1140

tacacggata ccccaaggac atctacagct cctttggctt ccctagaact gtgaagcata 1200

tcgatgctgc tctttctgag gaaaacactg gaaaaaccta cttctttgtt gctaacaaat 1260

actggaggta tgatgaatat aaacgatcta tggatccagg ttatcccaaa atgatagcac 1320

atgactttcc tggaattggc cacaaagttg atgcagtttt catgaaagat ggatttttct 1380

atttctttca tggaacaaga caatacaaat ttgatcctaa aacgaagaga attttgactc 1440
tccagaaagc taatagctgg ttcaactgca ggaaaaattg aacattacta atttgaatgg 1500
aaaacacatg gtgtgagtcc aaagaaggtg ttttcctgaa gaactgtcta ttttctcagt 1560
catttttaac ctctagagtc actgatacac agaatataat cttatttata cctcagtttg 1620
catatttttt tactatttag aatgtagccc tttttgtact gatataattt agttccacaa 1680
atggtgggta caaaaagtca agtttgtggc ttatggattc atataggcca gagttgcaaa 1740
gatcttttcc agagtatgca actctgacgt tgatcccaga gagcagcttc agtgacaaac 1800
atatcctttc aagacagaaa gagacaggag acatgagtct ttgccggagg aaaagcagct 1860

caagaacaca tgtgcagtca ctggtgtcac cctggatagg caagggataa ctcttctaac 1920
acaaaataag tgttttatgt ttggaataaa gtcaaccttg tttctactgt ttt 1973

<210> 98
<211> 469
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> MMP-1 precursor
<400> 98

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

35 40 45
Arg Gln Val Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu
50 55 60
Lys Gln Met Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp
65 70 75 80
Ala Glu Thr Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp
85 90 95
Val Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr

100 105 110

His Leu Thr Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala

115 120 125

Asp Val Asp His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val

130 135 140

Thr Pro Leu Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met

145 150 155 160

Ile Ser Phe Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly

165 170 175

Pro Gly Gly Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly

180 185 190

Gly Asp Ala His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg

195 200 205

Glu Tyr Asn Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu

210 215 220

Gly Leu Ser His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr

225 230 235 240

Thr Phe Ser Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile

245 250 255

Gln Ala Ile Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro

260 265 270

Gln Thr Pro Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr

275 280 285

Thr Ile Arg Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg

290 295 300

Thr Asn Pro Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe

305 310 315 320

Trp Pro Gln Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp

325 330 335

Arg Asp Glu Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln

340 345 350

Gly Gln Asn Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe

355 360 365

Gly Phe Pro Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu

370 375 380

Asn Thr Gly Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr

385 390 395 400

Asp Glu Tyr Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala

405 410 415

His Asp Phe Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys

420 425 430

Asp Gly Phe Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp

435 440 445

Pro Lys Thr Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe

450 455 460

Asn Cys Arg Lys Asn

465

<210> 99

<211> 370

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-1 mature

<400> 99

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

1 5 10 15

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

20 25 30

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

35 40 45

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

50 55 60

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

65 70 75 80

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

85 90 95

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

100 105 110

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

115 120 125

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

130 135 140

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

145 150 155 160

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

165 170 175

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

180 185 190

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

195 200 205

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

210 215 220

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

225 230 235 240

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

245 250 255

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

260 265 270

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

275 280 285

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

290 295 300

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

305 310 315 320

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

325 330 335

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

340 345 350

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

355 360 365

Lys Asn

370

<210> 100

<211> 2223

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-8 precursor

<400> 100

gctcgccagg gaagggccct acccagagga cagaaagaaa gccaggaggg gtagagtttg 60

aagagaagat catgttctcc ctgaagacgc ttccatttct gctcttactc catgtgcaga 120

tttccaaggc ctttcctgta tcttctaaag agaaaaatac aaaaactgtt caggactacc 180

tggaaaagtt ctaccaatta ccaagcaacc agtatcagtc tacaaggaag aatggcacta 240

atgtgatcgt tgaaaagctt aaagaaatgc agcgattttt tgggttgaat gtgacgggga 300

agccaaatga ggaaactctg gacatgatga aaaagcctcg ctgtggagtg cctgacagtg 360

gtggttttat gttaacccca ggaaacccca agtgggaacg cactaacttg acctacagga 420

ttcgaaacta taccccacag ctgtcagagg ctgaggtaga aagagctatc aaggatgcct 480

ttgaactctg gagtgttgca tcacctctca tcttcaccag gatctcacag ggagaggcag 540

atatcaacat tgctttttac caaagagatc acggtgacaa ttctccattt gatggaccca 600

atggaatcct tgctcatgcc tttcagccag gccaaggtat tggaggagat gctcattttg 660

atgccgaaga aacatggacc aacacctccg caaattacaa cttgtttctt gttgctgctc 720

atgaatttgg ccattctttg gggctcgctc actcctctga ccctggtgcc ttgatgtatc 780

ccaactatgc tttcagggaa accagcaact actcactccc tcaagatgac atcgatggca 840

ttcaggccat ctatggactt tcaagcaacc ctatccaacc tactggacca agcacaccca 900

aaccctgtga ccccagtttg acatttgatg ctatcaccac actccgtgga gaaatacttt 960

tctttaaaga caggtacttc tggagaaggc atcctcagct acaaagagtc gaaatgaatt 1020

ttatttctct attctggcca tcccttccaa ctggtataca ggctgcttat gaagattttg 1080
acagagacct cattttccta tttaaaggca accaatactg ggctctgagt ggctatgata 1140
ttctgcaagg ttatcccaag gatatatcaa actatggctt ccccagcagc gtccaagcaa 1200
ttgacgcagc tgttttctac agaagtaaaa catacttctt tgtaaatgac caattctgga 1260
gatatgataa ccaaagacaa ttcatggagc caggttatcc caaaagcata tcaggtgcct 1320
ttccaggaat agagagtaaa gttgatgcag ttttccagca agaacatttc ttccatgtct 1380
tcagtggacc aagatattac gcatttgatc ttattgctca gagagttacc agagttgcaa 1440
gaggcaataa atggcttaac tgtagatatg gctgaagcaa aatcaaatgt ggctgtatcc 1500

actttcagaa tgttgaaggg aagttcagca tgcattttcg ttacattgtg tcctgcttat 1560
acttttctca atattaagtc attgtttccc atcactgtat ccattctacc tgtcctccgt 1620
gaaaatatgt ttggaatatt ccactatttg cagaggctta ttcagttctt acacattcca 1680
tcttacatta gtgattccat caaagagaag gaaagtaagc ctttttgtca cctcaatatt 1740
tactatttca atacttacat atctgacttc taggatttat tgttatatta cttgcctatc 1800
tgacttcata catccctcag tttcttaaaa tgtcctatgt atatcttcta catgcaattt 1860
agaactagat tttggttaga agtaaggatt ataaacaacc tagacagtac ccttggcctt 1920
tacagaaaat atggtgctgt tttctaccct tggaaagaaa tgtagatgat atgtttcgtg 1980

ggttgaattg tgtcccccat aaaagatatg ttgaagttct aaccccaggt acccatgaat 2040
gtgagcttac cagggtcttt gcagatgtaa ttagttaagt taaggtgaga tcacactgaa 2100
ttagggtggg ctctaaatcc attatgactg ttgttcttat aagaagaaga gagcatagcc 2160
acctagggga ggaggccgtg tgaagacaga ggcagagatt ggagtgacgc atctccaagc 2220
caa 2223

<210> 101
<211> 467
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> MMP-8 precursor
<400> 101
Met Phe Ser Leu Lys Thr Leu Pro Phe Leu Leu Leu Leu His Val Gln

1 5 10 15

Ile Ser Lys Ala Phe Pro Val Ser Ser Lys Glu Lys Asn Thr Lys Thr
20 25 30
Val Gln Asp Tyr Leu Glu Lys Phe Tyr Gln Leu Pro Ser Asn Gln Tyr
35 40 45
Gln Ser Thr Arg Lys Asn Gly Thr Asn Val Ile Val Glu Lys Leu Lys
50 55 60
Glu Met Gln Arg Phe Phe Gly Leu Asn Val Thr Gly Lys Pro Asn Glu

65 70 75 80
Glu Thr Leu Asp Met Met Lys Lys Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Ser
85 90 95
Gly Gly Phe Met Leu Thr Pro Gly Asn Pro Lys Trp Glu Arg Thr Asn
100 105 110
Leu Thr Tyr Arg Ile Arg Asn Tyr Thr Pro Gln Leu Ser Glu Ala Glu
115 120 125
Val Glu Arg Ala Ile Lys Asp Ala Phe Glu Leu Trp Ser Val Ala Ser

130 135 140
Pro Leu Ile Phe Thr Arg Ile Ser Gln Gly Glu Ala Asp Ile Asn Ile
145 150 155 160
Ala Phe Tyr Gln Arg Asp His Gly Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro
165 170 175
Asn Gly Ile Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Gln Gly Ile Gly Gly
180 185 190
Asp Ala His Phe Asp Ala Glu Glu Thr Trp Thr Asn Thr Ser Ala Asn

195 200 205
Tyr Asn Leu Phe Leu Val Ala Ala His Glu Phe Gly His Ser Leu Gly
210 215 220
Leu Ala His Ser Ser Asp Pro Gly Ala Leu Met Tyr Pro Asn Tyr Ala
225 230 235 240
Phe Arg Glu Thr Ser Asn Tyr Ser Leu Pro Gln Asp Asp Ile Asp Gly
245 250 255
Ile Gln Ala Ile Tyr Gly Leu Ser Ser Asn Pro Ile Gln Pro Thr Gly

260 265 270

Pro Ser Thr Pro Lys Pro Cys Asp Pro Ser Leu Thr Phe Asp Ala Ile

275 280 285

Thr Thr Leu Arg Gly Glu Ile Leu Phe Phe Lys Asp Arg Tyr Phe Trp

290 295 300

Arg Arg His Pro Gln Leu Gln Arg Val Glu Met Asn Phe Ile Ser Leu

305 310 315 320

Phe Trp Pro Ser Leu Pro Thr Gly Ile Gln Ala Ala Tyr Glu Asp Phe

325 330 335

Asp Arg Asp Leu Ile Phe Leu Phe Lys Gly Asn Gln Tyr Trp Ala Leu

340 345 350

Ser Gly Tyr Asp Ile Leu Gln Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Ser Asn Tyr

355 360 365

Gly Phe Pro Ser Ser Val Gln Ala Ile Asp Ala Ala Val Phe Tyr Arg

370 375 380

Ser Lys Thr Tyr Phe Phe Val Asn Asp Gln Phe Trp Arg Tyr Asp Asn

385 390 395 400

Gln Arg Gln Phe Met Glu Pro Gly Tyr Pro Lys Ser Ile Ser Gly Ala

405 410 415

Phe Pro Gly Ile Glu Ser Lys Val Asp Ala Val Phe Gln Gln Glu His

420 425 430

Phe Phe His Val Phe Ser Gly Pro Arg Tyr Tyr Ala Phe Asp Leu Ile

435 440 445

Ala Gln Arg Val Thr Arg Val Ala Arg Gly Asn Lys Trp Leu Asn Cys

450 455 460

Arg Tyr Gly

465

<210> 102

<211> 367

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-8 mature

<400> 102

Leu Thr Pro Gly Asn Pro Lys Trp Glu Arg Thr Asn Leu Thr Tyr Arg
1 5 10 15

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

Ile Lys Asp Ala Phe Glu Leu Trp Ser Val Ala Ser Pro Leu Ile Phe
35 40 45

Thr Arg Ile Ser Gln Gly Glu Ala Asp Ile Asn Ile Ala Phe Tyr Gln
50 55 60

Arg Asp His Gly Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Asn Gly Ile Leu
65 70 75 80

Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Gln Gly Ile Gly Gly Asp Ala His Phe
85 90 95

Asp Ala Glu Glu Thr Trp Thr Asn Thr Ser Ala Asn Tyr Asn Leu Phe
100 105 110

Leu Val Ala Ala His Glu Phe Gly His Ser Leu Gly Leu Ala His Ser
115 120 125

Ser Asp Pro Gly Ala Leu Met Tyr Pro Asn Tyr Ala Phe Arg Glu Thr
130 135 140

Ser Asn Tyr Ser Leu Pro Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
145 150 155 160

Tyr Gly Leu Ser Ser Asn Pro Ile Gln Pro Thr Gly Pro Ser Thr Pro
165 170 175

Lys Pro Cys Asp Pro Ser Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Leu Arg
180 185 190

Gly Glu Ile Leu Phe Phe Lys Asp Arg Tyr Phe Trp Arg Arg His Pro
195 200 205

Gln Leu Gln Arg Val Glu Met Asn Phe Ile Ser Leu Phe Trp Pro Ser
210 215 220

Leu Pro Thr Gly Ile Gln Ala Ala Tyr Glu Asp Phe Asp Arg Asp Leu

225 230 235 240

Ile Phe Leu Phe Lys Gly Asn Gln Tyr Trp Ala Leu Ser Gly Tyr Asp

245 250 255

Ile Leu Gln Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Ser Asn Tyr Gly Phe Pro Ser

260 265 270

Ser Val Gln Ala Ile Asp Ala Ala Val Phe Tyr Arg Ser Lys Thr Tyr

275 280 285

Phe Phe Val Asn Asp Gln Phe Trp Arg Tyr Asp Asn Gln Arg Gln Phe

290 295 300

Met Glu Pro Gly Tyr Pro Lys Ser Ile Ser Gly Ala Phe Pro Gly Ile

305 310 315 320

Glu Ser Lys Val Asp Ala Val Phe Gln Gln Glu His Phe Phe His Val

325 330 335

Phe Ser Gly Pro Arg Tyr Tyr Ala Phe Asp Leu Ile Ala Gln Arg Val

340 345 350

Thr Arg Val Ala Arg Gly Asn Lys Trp Leu Asn Cys Arg Tyr Gly

355 360 365

<210> 103

<211> 2722

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-13 precursor

<400> 103

caacagtccc caggcatcac cattcaagat gcatccaggg gtcctggctg ccttcctctt 60

cttgagctgg actcattgtc gggccctgcc ccttcccagt ggtggtgatg aagatgattt 120

gtctgaggaa gacctccagt ttgcagagcg ctacctgaga tcatactacc atcctacaaa 180

tctcgcggga atcctgaagg agaatgcagc aagctccatg actgagaggc tccgagaaat 240

gcagtctttc ttcggcttag aggtgactgg caaacttgac gataacacct tagatgtcat 300

gaaaaagcca agatgcgggg ttcctgatgt gggtgaatac aatgttttcc ctcgaactct 360

taaatggtcc aaaatgaatt taacctacag aattgtgaat tacacccctg atatgactca 420

ttctgaagtc gaaaaggcat tcaaaaaagc cttcaaagtt tggtccgatg taactcctct 480

gaattttacc agacttcacg atggcattgc tgacatcatg atctcttttg gaattaagga 540

gcatggcgac ttctacccat ttgatgggcc ctctggcctg ctggctcatg cttttcctcc 600

tgggccaaat tatggaggag atgcccattt tgatgatgat gaaacctgga caagtagttc 660

caaaggctac aacttgtttc ttgttgctgc gcatgagttc ggccactcct taggtcttga 720

ccactccaag gaccctggag cactcatgtt tcctatctac acctacaccg gcaaaagcca 780

ctttatgctt cctgatgacg atgtacaagg gatccagtct ctctatggtc caggagatga 840

agaccccaac cctaaacatc caaaaacgcc agacaaatgt gacccttcct tatcccttga 900

tgccattacc agtctccgag gagaaacaat gatctttaaa gacagattct tctggcgcct 960

gcatcctcag caggttgatg cggagctgtt tttaacgaaa tcattttggc cagaacttcc 1020

caaccgtatt gatgctgcat atgagcaccc ttctcatgac ctcatcttca tcttcagagg 1080

tagaaaattt tgggctctta atggttatga cattctggaa ggttatccca aaaaaatatc 1140

tgaactgggt cttccaaaag aagttaagaa gataagtgca gctgttcact ttgaggatac 1200

aggcaagact ctcctgttct caggaaacca ggtctggaga tatgatgata ctaaccatat 1260

tatggataaa gactatccga gactaataga agaagacttc ccaggaattg gtgataaagt 1320

agatgctgtc tatgagaaaa atggttatat ctatttttc aacggaccca tacagtttga 1380

atacagcatc tggagtaacc gtattgttcg cgtcatgcca gcaaattcca ttttgtggtg 1440

ttaagtgtct ttttaaaaat tgttatttaa atcctgaaga gcatttgggg taatacttcc 1500

agaagtgcgg ggtaggggaa gaagagctat caggagaaag cttggttctg tgaacaagct 1560

tcagtaagtt atctttgaat atgtagtatc tatatgacta tgcgtggctg gaaccacatt 1620

gaagaatgtt agagtaatga aatggaggat ctctaaagag catctgattc ttgttgctgt 1680

acaaaagcaa tggttgatga tacttcccac accacaaatg ggacacatgg tctgtcaatg 1740

agagcataat ttaaaaatat atttataagg aaattttaca agggcataaa gtaaatacat 1800

gcatataatg aataaatcat tcttactaaa aagtataaaa tagtatgaaa atggaaattt 1860

gggagagcca tacataaaag aaataaacca aaggaaaatg tctgtaataa tagactgtaa 1920

cttccaaata aataattttc attttgcact gaggatattc agatgtatgt gcccttcttc 1980

acacagacac taacgaaata tcaaagtcat taaagacagg agacaaaaga gcagtggtaa 2040

gaatagtaga tgtggccttt gaattctgtt taattttcac ttttggcaat gactcaaagt 2100

ctgctctcat ataagacaaa tattcctttg catattataa aggataaaga aggatgatgt 2160

ctttttatta aaatatttca ggttcttcag aagtcacaca ttacaaagtt aaaattgtta 2220

tcaaaatagt ctaaggccat ggcatccctt tttcataaat tatttgatta tttaagacta 2280

aaagttgcat tttaacccta ttttacctag ctaattattt aattgtccgg tttgtcttgg 2340

atatataggc tattttctaa agacttgtat agcatgaaat aaaatatatc ttataaagtg 2400

gaagtatgta tattaaaaaa gagacatcca aatttttttt taaagcagtc tactagattg 2460

tgatcccttg agatatggaa ggatgccttt ttttctctgc atttaaaaaa atcccccagc 2520

acttcccaca gtgcctattg atacttgggg agggtgcttg gcacttattg aatatatgat 2580

cggccatcaa gggaagaact attgtgctca gagacactgt tgataaaaac tcaggcaaag 2640

aaaatgaaat gcatatttgc aaagtgtatt aggaagtgtt tatgttgttt ataataaaaa 2700

tatattttca acagaaaaaa aa 2722

<210> 104

<211> 471

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-13 precursor

<400> 104

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

Cys Arg Ala Leu Pro Leu Pro Ser Gly Gly Asp Glu Asp Asp Leu Ser
20 25 30

Glu Glu Asp Leu Gln Phe Ala Glu Arg Tyr Leu Arg Ser Tyr Tyr His
35 40 45

Pro Thr Asn Leu Ala Gly Ile Leu Lys Glu Asn Ala Ala Ser Ser Met
50 55 60

Thr Glu Arg Leu Arg Glu Met Gln Ser Phe Phe Gly Leu Glu Val Thr
65 70 75 80

Gly Lys Leu Asp Asp Asn Thr Leu Asp Val Met Lys Lys Pro Arg Cys
85 90 95

Gly Val Pro Asp Val Gly Glu Tyr Asn Val Phe Pro Arg Thr Leu Lys
100 105 110

Trp Ser Lys Met Asn Leu Thr Tyr Arg Ile Val Asn Tyr Thr Pro Asp
115 120 125

Met Thr His Ser Glu Val Glu Lys Ala Phe Lys Lys Ala Phe Lys Val
130 135 140

Trp Ser Asp Val Thr Pro Leu Asn Phe Thr Arg Leu His Asp Gly Ile
145 150 155 160
Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe Gly Ile Lys Glu His Gly Asp Phe Tyr
165 170 175

Pro Phe Asp Gly Pro Ser Gly Leu Leu Ala His Ala Phe Pro Pro Gly
180 185 190
Pro Asn Tyr Gly Gly Asp Ala His Phe Asp Asp Asp Glu Thr Trp Thr
195 200 205
Ser Ser Ser Lys Gly Tyr Asn Leu Phe Leu Val Ala Ala His Glu Phe
210 215 220
Gly His Ser Leu Gly Leu Asp His Ser Lys Asp Pro Gly Ala Leu Met
225 230 235 240

Phe Pro Ile Tyr Thr Tyr Thr Gly Lys Ser His Phe Met Leu Pro Asp
245 250 255
Asp Asp Val Gln Gly Ile Gln Ser Leu Tyr Gly Pro Gly Asp Glu Asp
260 265 270
Pro Asn Pro Lys His Pro Lys Thr Pro Asp Lys Cys Asp Pro Ser Leu
275 280 285
Ser Leu Asp Ala Ile Thr Ser Leu Arg Gly Glu Thr Met Ile Phe Lys
290 295 300

Asp Arg Phe Phe Trp Arg Leu His Pro Gln Gln Val Asp Ala Glu Leu
305 310 315 320
Phe Leu Thr Lys Ser Phe Trp Pro Glu Leu Pro Asn Arg Ile Asp Ala
325 330 335
Ala Tyr Glu His Pro Ser His Asp Leu Ile Phe Ile Phe Arg Gly Arg
340 345 350
Lys Phe Trp Ala Leu Asn Gly Tyr Asp Ile Leu Glu Gly Tyr Pro Lys
355 360 365

Lys Ile Ser Glu Leu Gly Leu Pro Lys Glu Val Lys Lys Ile Ser Ala
370 375 380
Ala Val His Phe Glu Asp Thr Gly Lys Thr Leu Leu Phe Ser Gly Asn

385 390 395 400

Gln Val Trp Arg Tyr Asp Asp Thr Asn His Ile Met Asp Lys Asp Tyr
405 410 415

Pro Arg Leu Ile Glu Glu Asp Phe Pro Gly Ile Gly Asp Lys Val Asp
420 425 430

Ala Val Tyr Glu Lys Asn Gly Tyr Ile Tyr Phe Phe Asn Gly Pro Ile
435 440 445

Gln Phe Glu Tyr Ser Ile Trp Ser Asn Arg Ile Val Arg Val Met Pro
450 455 460

Ala Asn Ser Ile Leu Trp Cys
465 470

<210> 105

<211> 368

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-13 mature

<400> 105

Tyr Asn Val Phe Pro Arg Thr Leu Lys Trp Ser Lys Met Asn Leu Thr
1 5 10 15

Tyr Arg Ile Val Asn Tyr Thr Pro Asp Met Thr His Ser Glu Val Glu
20 25 30

Lys Ala Phe Lys Lys Ala Phe Lys Val Trp Ser Asp Val Thr Pro Leu
35 40 45

Asn Phe Thr Arg Leu His Asp Gly Ile Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
50 55 60

Gly Ile Lys Glu His Gly Asp Phe Tyr Pro Phe Asp Gly Pro Ser Gly
65 70 75 80

Leu Leu Ala His Ala Phe Pro Pro Gly Pro Asn Tyr Gly Gly Asp Ala
85 90 95

His Phe Asp Asp Asp Glu Thr Trp Thr Ser Ser Ser Lys Gly Tyr Asn
100 105 110

Leu Phe Leu Val Ala Ala His Glu Phe Gly His Ser Leu Gly Leu Asp
115 120 125
His Ser Lys Asp Pro Gly Ala Leu Met Phe Pro Ile Tyr Thr Tyr Thr
130 135 140

Gly Lys Ser His Phe Met Leu Pro Asp Asp Asp Val Gln Gly Ile Gln
145 150 155 160
Ser Leu Tyr Gly Pro Gly Asp Glu Asp Pro Asn Pro Lys His Pro Lys
165 170 175
Thr Pro Asp Lys Cys Asp Pro Ser Leu Ser Leu Asp Ala Ile Thr Ser
180 185 190
Leu Arg Gly Glu Thr Met Ile Phe Lys Asp Arg Phe Phe Trp Arg Leu
195 200 205

His Pro Gln Gln Val Asp Ala Glu Leu Phe Leu Thr Lys Ser Phe Trp
210 215 220
Pro Glu Leu Pro Asn Arg Ile Asp Ala Ala Tyr Glu His Pro Ser His
225 230 235 240
Asp Leu Ile Phe Ile Phe Arg Gly Arg Lys Phe Trp Ala Leu Asn Gly
245 250 255
Tyr Asp Ile Leu Glu Gly Tyr Pro Lys Lys Ile Ser Glu Leu Gly Leu
260 265 270

Pro Lys Glu Val Lys Lys Ile Ser Ala Ala Val His Phe Glu Asp Thr
275 280 285
Gly Lys Thr Leu Leu Phe Ser Gly Asn Gln Val Trp Arg Tyr Asp Asp
290 295 300
Thr Asn His Ile Met Asp Lys Asp Tyr Pro Arg Leu Ile Glu Glu Asp
305 310 315 320
Phe Pro Gly Ile Gly Asp Lys Val Asp Ala Val Tyr Glu Lys Asn Gly
325 330 335

Tyr Ile Tyr Phe Phe Asn Gly Pro Ile Gln Phe Glu Tyr Ser Ile Trp
340 345 350
Ser Asn Arg Ile Val Arg Val Met Pro Ala Asn Ser Ile Leu Trp Cys

355 360 365

<210> 106

<211> 1609

<212> DNA

<213> Xenopus laevis

<220>

<223> MMP-18

<400> 106

accttcaaat cctagaaagc cttagaagaa tgaacagcct cctgctaaag ctgctactat 60

gtgtagccat tactgctgcc ttcccagcag ataaacaaga tgagccccca gcaacaaagg 120

aagaaatggc agagaattac ttgaagagat tttacagtct tggaactgat gggggaccag 180

ttggaagaaa gaaacacatc caacctttca ctgaaaagct cgagcagatg cagaagtttt 240

ttggcttaaa ggtgacagga acattggacc ccaagactgt agaagtaatg gagaaaccca 300

gatgtggagt ctatgatgtt ggccagtaca gcacagtcgc aaaaagttct gcatggcaga 360

agaaggatct gacctacaga attctaaact tcactcctga cctgcctcag gctgatgtgg 420

agactgccat acaaagagct ttcaaagtct ggagtgacgt gacacctttg acctttacca 480

gaatctacaa tgaagtatca gatatagaaa tctcctttac agctggagat cacaaagaca 540

attctccttt tgatggatct ggtggcattt tggcccatgc ctttcagccc ggcaatggca 600

ttggtggaga tgcccatttt gatgaagatg aaacctggac aaagaccagt gaaatataca 660

atctgtttct tgttgctgct catgaatttg gacactcgct ggggctttct cattccactg 720

atcagggtgc tttgatgtat ccaacatact caaataccga ccccaagaca tttcagcttc 780

ctcaagatga tatcaatgct atacagtatc tatatggaaa atcctccaat ccagtccaac 840

caaccggacc atccactcct tccagatgtg atccaaatgt tgttttcaat gctgtcacca 900

ccatgagagg agaactgatt ttctttgtga agaggttttt atggaggaag catccccaag 960

catccgaggc tgaactcatg tttgttcaag cattctggcc atcgctgccc actaatattg 1020

atgcggcgta tgaaaatcct ataacggagc agatccttgt gtttaaagga tcaaaatata 1080

cagctctgga cggcttcgat gtagtacaag gttaccccag gaacatctac agcctgggat 1140

ttccaaagac cgtgaaaaga attgatgcgg ctgttcatat tgaacaacta gggaaaacat 1200

atttctttgc agctaagaaa tactggagtt atgatgaaga taaaaaacaa atggacaaag 1260

gctttccaaa gcaaataagc aacgatttcc cgggaattcc tgataaaatt gatgcagctt 1320

tttattacag aggccgcctg tatttcttca ttggaaggag ccagtttgaa tacaatatca 1380

actctaaaag aatcgtacag gtcttaagaa gcaacagctg gttgggctgt taataagacg 1440

gaccccaagc tctgtaacaa gggcaacgat gaatgtgatg gcagctcatt tctgcacctg 1500

ccgtgtgacc aatattattt aaaatcattt cctttgaatg tttgacttta tttaatcttt 1560

atgaattaat attttgtact catgttgttt taataaaaac gttttgttt 1609

<210> 107

<211> 467

<212> PRT

<213> Xenopus laevis

<220>

<223> MMP-18

<400> 107

Met Asn Ser Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Cys Val Ala Ile Thr Ala

1 5 10 15

Ala Phe Pro Ala Asp Lys Gln Asp Glu Pro Pro Ala Thr Lys Glu Glu

20 25 30

Met Ala Glu Asn Tyr Leu Lys Arg Phe Tyr Ser Leu Gly Thr Asp Gly

35 40 45

Gly Pro Val Gly Arg Lys Lys His Ile Gln Pro Phe Thr Glu Lys Leu

50 55 60

Glu Gln Met Gln Lys Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Thr Leu Asp

65 70 75 80

Pro Lys Thr Val Glu Val Met Glu Lys Pro Arg Cys Gly Val Tyr Asp

85 90 95

Val Gly Gln Tyr Ser Thr Val Ala Lys Ser Ser Ala Trp Gln Lys Lys

100 105 110

Asp Leu Thr Tyr Arg Ile Leu Asn Phe Thr Pro Asp Leu Pro Gln Ala

115 120 125

Asp Val Glu Thr Ala Ile Gln Arg Ala Phe Lys Val Trp Ser Asp Val

130 135 140

Thr Pro Leu Thr Phe Thr Arg Ile Tyr Asn Glu Val Ser Asp Ile Glu

145 150 155 160

Ile Ser Phe Thr Ala Gly Asp His Lys Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly

165 170 175

Ser Gly Gly Ile Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Asn Gly Ile Gly

180 185 190

Gly Asp Ala His Phe Asp Glu Asp Glu Thr Trp Thr Lys Thr Ser Glu

195 200 205

Ile Tyr Asn Leu Phe Leu Val Ala Ala His Glu Phe Gly His Ser Leu

210 215 220

Gly Leu Ser His Ser Thr Asp Gln Gly Ala Leu Met Tyr Pro Thr Tyr

225 230 235 240

Ser Asn Thr Asp Pro Lys Thr Phe Gln Leu Pro Gln Asp Asp Ile Asn

245 250 255

Ala Ile Gln Tyr Leu Tyr Gly Lys Ser Ser Asn Pro Val Gln Pro Thr

260 265 270

Gly Pro Ser Thr Pro Ser Arg Cys Asp Pro Asn Val Val Phe Asn Ala

275 280 285

Val Thr Thr Met Arg Gly Glu Leu Ile Phe Phe Val Lys Arg Phe Leu

290 295 300

Trp Arg Lys His Pro Gln Ala Ser Glu Ala Glu Leu Met Phe Val Gln

305 310 315 320

Ala Phe Trp Pro Ser Leu Pro Thr Asn Ile Asp Ala Ala Tyr Glu Asn

325 330 335

Pro Ile Thr Glu Gln Ile Leu Val Phe Lys Gly Ser Lys Tyr Thr Ala

340 345 350

Leu Asp Gly Phe Asp Val Val Gln Gly Tyr Pro Arg Asn Ile Tyr Ser

355 360 365

Leu Gly Phe Pro Lys Thr Val Lys Arg Ile Asp Ala Ala Val His Ile

370 375 380

Glu Gln Leu Gly Lys Thr Tyr Phe Phe Ala Ala Lys Lys Tyr Trp Ser

385 390 395 400

Tyr Asp Glu Asp Lys Lys Gln Met Asp Lys Gly Phe Pro Lys Gln Ile

405 410 415

Ser Asn Asp Phe Pro Gly Ile Pro Asp Lys Ile Asp Ala Ala Phe Tyr

420 425 430

Tyr Arg Gly Arg Leu Tyr Phe Phe Ile Gly Arg Ser Gln Phe Glu Tyr

435 440 445

Asn Ile Asn Ser Lys Arg Ile Val Gln Val Leu Arg Ser Asn Ser Trp

450 455 460

Leu Gly Cys

465

<210> 108

<211> 368

<212> PRT

<213> Xenopus laevis

<220>

<223> MMP-18 mature

<400> 108

Tyr Ser Thr Val Ala Lys Ser Ser Ala Trp Gln Lys Lys Asp Leu Thr

1 5 10 15

Tyr Arg Ile Leu Asn Phe Thr Pro Asp Leu Pro Gln Ala Asp Val Glu

20 25 30

Thr Ala Ile Gln Arg Ala Phe Lys Val Trp Ser Asp Val Thr Pro Leu

35 40 45

Thr Phe Thr Arg Ile Tyr Asn Glu Val Ser Asp Ile Glu Ile Ser Phe

50 55 60

Thr Ala Gly Asp His Lys Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Ser Gly Gly

65 70 75 80

Ile Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Asn Gly Ile Gly Gly Asp Ala

85 90 95

His Phe Asp Glu Asp Glu Thr Trp Thr Lys Thr Ser Glu Ile Tyr Asn

100 105 110

Leu Phe Leu Val Ala Ala His Glu Phe Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

115 120 125

His Ser Thr Asp Gln Gly Ala Leu Met Tyr Pro Thr Tyr Ser Asn Thr

130 135 140

Asp Pro Lys Thr Phe Gln Leu Pro Gln Asp Asp Ile Asn Ala Ile Gln

145 150 155 160

Tyr Leu Tyr Gly Lys Ser Ser Asn Pro Val Gln Pro Thr Gly Pro Ser

165 170 175

Thr Pro Ser Arg Cys Asp Pro Asn Val Val Phe Asn Ala Val Thr Thr

180 185 190

Met Arg Gly Glu Leu Ile Phe Phe Val Lys Arg Phe Leu Trp Arg Lys

195 200 205

His Pro Gln Ala Ser Glu Ala Glu Leu Met Phe Val Gln Ala Phe Trp

210 215 220

Pro Ser Leu Pro Thr Asn Ile Asp Ala Ala Tyr Glu Asn Pro Ile Thr

225 230 235 240

Glu Gln Ile Leu Val Phe Lys Gly Ser Lys Tyr Thr Ala Leu Asp Gly

245 250 255

Phe Asp Val Val Gln Gly Tyr Pro Arg Asn Ile Tyr Ser Leu Gly Phe

260 265 270

Pro Lys Thr Val Lys Arg Ile Asp Ala Ala Val His Ile Glu Gln Leu

275 280 285

Gly Lys Thr Tyr Phe Phe Ala Ala Lys Lys Tyr Trp Ser Tyr Asp Glu

290 295 300

Asp Lys Lys Gln Met Asp Lys Gly Phe Pro Lys Gln Ile Ser Asn Asp

305 310 315 320

Phe Pro Gly Ile Pro Asp Lys Ile Asp Ala Ala Phe Tyr Tyr Arg Gly

325 330 335

Arg Leu Tyr Phe Phe Ile Gly Arg Ser Gln Phe Glu Tyr Asn Ile Asn

340 345 350

Ser Lys Arg Ile Val Gln Val Leu Arg Ser Asn Ser Trp Leu Gly Cys

355 360 365

<210> 109

<211> 3546

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-2

<400> 109

gcggctgccc tcccttgttt ccgctgcatc cagacttcct caggcggtgg ctggaggctg 60

cgcatctggg gctttaaaca tacaaaggga ttgccaggac ctgcggcggc ggcggcggcg 120

gcgggggctg gggcgcgggg gccggaccat gagccgctga gccgggcaaa ccccaggcca 180

ccgagccagc ggaccctcgg agcgcagccc tgcgccgcgg agcaggctcc aaccaggcgg 240

cgaggcggcc acacgcaccg agccagcgac ccccgggcga cgcgcggggc cagggagcgc 300

tacgatggag gcgctaatgg cccggggcgc gctcacgggt cccctgaggg cgctctgtct 360

cctgggctgc ctgctgagcc acgccgccgc cgcgccgtcg cccatcatca agttccccgg 420

cgatgtcgcc cccaaaacgg acaaagagtt ggcagtgcaa tacctgaaca ccttctatgg 480

ctgccccaag gagagctgca acctgtttgt gctgaaggac acactaaaga agatgcagaa 540

gttctttgga ctgccccaga caggtgatct tgaccagaat accatcgaga ccatgcggaa 600

gccacgctgc ggcaacccag atgtggccaa ctacaacttc ttccctcgca agcccaagtg 660

ggacaagaac cagatcacat acaggatcat tggctacaca cctgatctgg acccagagac 720

agtggatgat gcctttgctc gtgccttcca agtctggagc gatgtgaccc cactgcggtt 780

ttctcgaatc catgatggag aggcagacat catgatcaac tttggccgct gggagcatgg 840

cgatggatac ccctttgacg gtaaggacgg actcctggct catgccttcg ccccaggcac 900

tggtgttggg ggagactccc attttgatga cgatgagcta tggaccttgg gagaaggcca 960

agtggtccgt gtgaagtatg ggaacgccga tggggagtac tgcaagttcc ccttcttgtt 1020

caatggcaag gagtacaaca gctgcactga taccggccgc agcgatggct tcctctggtg 1080

ctccaccacc tacaactttg agaaggatgg caagtacggc ttctgtcccc atgaagccct 1140

gttcaccatg ggcggcaacg ctgaaggaca gccctgcaag tttccattcc gcttccaggg 1200

cacatcctat gacagctgca ccactgaggg ccgcacggat ggctaccgct ggtgcggcac 1260

cactgaggac tacgaccgcg acaagaagta tggcttctgc cctgagaccg ccatgtccac 1320

tgttggtggg aactcagaag gtgccccctg tgtcttcccc ttcactttcc tgggcaacaa 1380

atatgagagc tgcaccagcg ccggccgcag tgacggaaag atgtggtgtg cgaccacagc 1440

caactacgat gatgaccgca agtggggctt ctgccctgac caagggtaca gcctgttcct 1500

cgtggcagcc cacgagtttg gccacgccat ggggctggag cactcccaag accctggggc 1560

cctgatggca cccatttaca cctacaccaa gaacttccgt ctgtcccagg atgacatcaa 1620

gggcattcag gagctctatg gggcctctcc tgacattgac cttggcaccg gccccacccc 1680

cacgctgggc cctgtcactc ctgagatctg caaacaggac attgtatttg atggcatcgc 1740
tcagatccgt ggtgagatct tcttcttcaa ggaccggttc atttggcgga ctgtgacgcc 1800
acgtgacaag cccatggggc ccctgctggt ggccacattc tggcctgagc tcccggaaaa 1860
gattgatgcg gtatacgagg ccccacagga ggagaaggct gtgttctttg cagggaatga 1920
atactggatc tactcagcca gcaccctgga gcgagggtac cccaagccac tgaccagcct 1980
gggactgccc cctgatgtcc agcgagtgga tgccgccttt aactggagca aaaacaagaa 2040
gacatacatc tttgctggag acaaattctg gagatacaat gaggtgaaga agaaaatgga 2100
tcctggcttc cccaagctca tcgcagatgc ctggaatgcc atccccgata acctggatgc 2160

cgtcgtggac ctgcagggcg gcggtcacag ctacttcttc aagggtgcct attacctgaa 2220
gctggagaac caaagtctga agagcgtgaa gtttggaagc atcaaatccg actggctagg 2280
ctgctgagct ggccctggct cccacaggcc cttcctctcc actgccttcg atacaccggg 2340
cctggagaac tagagaagga cccggagggg cctggcagcc gtgccttcag ctctacagct 2400
aatcagcatt ctcactccta cctggtaatt taagattcca gagagtggct cctcccggtg 2460
cccaagaata gatgctgact gtactcctcc caggcgcccc ttccccctcc aatcccacca 2520
accctcagag ccacccctaa agagatactt tgatattttc aacgcagccc tgctttgggc 2580
tgccctggtg ctgccacact tcaggctctt ctcctttcac aaccttctgt ggctcacaga 2640

acccttggag ccaatggaga ctgtctcaag agggcactgg tggcccgaca gcctggcaca 2700
gggcagtggg acagggcatg gccaggtggc cactccagac ccctggcttt tcactgctgg 2760
ctgccttaga acctttctta cattagcagt ttgctttgta tgcactttgt ttttttcttt 2820
gggtcttgtt tttttttcc acttagaaat tgcatttcct gacagaagga ctcaggttgt 2880
ctgaagtcac tgcacagtgc atctcagccc acatagtgat ggttcccctg ttcactctac 2940
ttagcatgtc cctaccgagt ctcttctcca ctggatggag gaaaaccaag ccgtggcttc 3000
ccgctcagcc ctccctgccc ctcccttcaa ccattcccca tgggaaatgt caacaagtat 3060
gaataaagac acctactgag tggccgtgtt tgccatctgt tttagcagag cctagacaag 3120

ggccacagac ccagccagaa gcggaaactt aaaaagtccg aatctctgct ccctgcaggg 3180
cacaggtgat ggtgtctgct ggaaaggtca gagcttccaa agtaaacagc aagagaacct 3240
cagggagagt aagctctagt ccctctgtcc tgtagaaaga gccctgaaga atcagcaatt 3300
ttgttgcttt attgtggcat ctgttcgagg tttgcttcct ctttaagtct gtttcttcat 3360
tagcaatcat atcagtttta atgctactac taacaatgaa cagtaacaat aatatccccc 3420
tcaattaata gagtgctttc tatgtgcaag gcacttttca cgtgtcacct attttaacct 3480

ttccaaccac ataaataaaa aaggccatta ttagttgaat cttattgatg aagagaaaaa 3540

aaaaaa 3546

<210> 110

<211> 660

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-2 precursor

<400> 110

Met Glu Ala Leu Met Ala Arg Gly Ala Leu Thr Gly Pro Leu Arg Ala

1 5 10 15

Leu Cys Leu Leu Gly Cys Leu Leu Ser His Ala Ala Ala Ala Pro Ser

20 25 30

Pro Ile Ile Lys Phe Pro Gly Asp Val Ala Pro Lys Thr Asp Lys Glu

35 40 45

Leu Ala Val Gln Tyr Leu Asn Thr Phe Tyr Gly Cys Pro Lys Glu Ser

50 55 60

Cys Asn Leu Phe Val Leu Lys Asp Thr Leu Lys Lys Met Gln Lys Phe

65 70 75 80

Phe Gly Leu Pro Gln Thr Gly Asp Leu Asp Gln Asn Thr Ile Glu Thr

85 90 95

Met Arg Lys Pro Arg Cys Gly Asn Pro Asp Val Ala Asn Tyr Asn Phe

100 105 110

Phe Pro Arg Lys Pro Lys Trp Asp Lys Asn Gln Ile Thr Tyr Arg Ile

115 120 125

Ile Gly Tyr Thr Pro Asp Leu Asp Pro Glu Thr Val Asp Asp Ala Phe

130 135 140

Ala Arg Ala Phe Gln Val Trp Ser Asp Val Thr Pro Leu Arg Phe Ser

145 150 155 160

Arg Ile His Asp Gly Glu Ala Asp Ile Met Ile Asn Phe Gly Arg Trp

165 170 175

Glu His Gly Asp Gly Tyr Pro Phe Asp Gly Lys Asp Gly Leu Leu Ala

180 185 190

His Ala Phe Ala Pro Gly Thr Gly Val Gly Gly Asp Ser His Phe Asp

195 200 205

Asp Asp Glu Leu Trp Thr Leu Gly Glu Gly Gln Val Val Arg Val Lys

210 215 220

Tyr Gly Asn Ala Asp Gly Glu Tyr Cys Lys Phe Pro Phe Leu Phe Asn

225 230 235 240

Gly Lys Glu Tyr Asn Ser Cys Thr Asp Thr Gly Arg Ser Asp Gly Phe

245 250 255

Leu Trp Cys Ser Thr Thr Tyr Asn Phe Glu Lys Asp Gly Lys Tyr Gly

260 265 270

Phe Cys Pro His Glu Ala Leu Phe Thr Met Gly Gly Asn Ala Glu Gly

275 280 285

Gln Pro Cys Lys Phe Pro Phe Arg Phe Gln Gly Thr Ser Tyr Asp Ser

290 295 300

Cys Thr Thr Glu Gly Arg Thr Asp Gly Tyr Arg Trp Cys Gly Thr Thr

305 310 315 320

Glu Asp Tyr Asp Arg Asp Lys Lys Tyr Gly Phe Cys Pro Glu Thr Ala

325 330 335

Met Ser Thr Val Gly Gly Asn Ser Glu Gly Ala Pro Cys Val Phe Pro

340 345 350

Phe Thr Phe Leu Gly Asn Lys Tyr Glu Ser Cys Thr Ser Ala Gly Arg

355 360 365

Ser Asp Gly Lys Met Trp Cys Ala Thr Thr Ala Asn Tyr Asp Asp Asp

370 375 380

Arg Lys Trp Gly Phe Cys Pro Asp Gln Gly Tyr Ser Leu Phe Leu Val

385 390 395 400

Ala Ala His Glu Phe Gly His Ala Met Gly Leu Glu His Ser Gln Asp

405 410 415

Pro Gly Ala Leu Met Ala Pro Ile Tyr Thr Tyr Thr Lys Asn Phe Arg

420 425 430

Leu Ser Gln Asp Asp Ile Lys Gly Ile Gln Glu Leu Tyr Gly Ala Ser

435 440 445

Pro Asp Ile Asp Leu Gly Thr Gly Pro Thr Pro Thr Leu Gly Pro Val

450 455 460

Thr Pro Glu Ile Cys Lys Gln Asp Ile Val Phe Asp Gly Ile Ala Gln

465 470 475 480

Ile Arg Gly Glu Ile Phe Phe Phe Lys Asp Arg Phe Ile Trp Arg Thr

485 490 495

Val Thr Pro Arg Asp Lys Pro Met Gly Pro Leu Leu Val Ala Thr Phe

500 505 510

Trp Pro Glu Leu Pro Glu Lys Ile Asp Ala Val Tyr Glu Ala Pro Gln

515 520 525

Glu Glu Lys Ala Val Phe Phe Ala Gly Asn Glu Tyr Trp Ile Tyr Ser

530 535 540

Ala Ser Thr Leu Glu Arg Gly Tyr Pro Lys Pro Leu Thr Ser Leu Gly

545 550 555 560

Leu Pro Pro Asp Val Gln Arg Val Asp Ala Ala Phe Asn Trp Ser Lys

565 570 575

Asn Lys Lys Thr Tyr Ile Phe Ala Gly Asp Lys Phe Trp Arg Tyr Asn

580 585 590

Glu Val Lys Lys Lys Met Asp Pro Gly Phe Pro Lys Leu Ile Ala Asp

595 600 605

Ala Trp Asn Ala Ile Pro Asp Asn Leu Asp Ala Val Val Asp Leu Gln

610 615 620

Gly Gly Gly His Ser Tyr Phe Phe Lys Gly Ala Tyr Tyr Leu Lys Leu

625 630 635 640

Glu Asn Gln Ser Leu Lys Ser Val Lys Phe Gly Ser Ile Lys Ser Asp

645 650 655

Trp Leu Gly Cys

660

<210> 111

<211> 551

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-2 mature

<400> 111

Tyr Asn Phe Phe Pro Arg Lys Pro Lys Trp Asp Lys Asn Gln Ile Thr
1 5 10 15

Tyr Arg Ile Ile Gly Tyr Thr Pro Asp Leu Asp Pro Glu Thr Val Asp
20 25 30

Asp Ala Phe Ala Arg Ala Phe Gln Val Trp Ser Asp Val Thr Pro Leu
35 40 45

Arg Phe Ser Arg Ile His Asp Gly Glu Ala Asp Ile Met Ile Asn Phe
50 55 60

Gly Arg Trp Glu His Gly Asp Gly Tyr Pro Phe Asp Gly Lys Asp Gly
65 70 75 80

Leu Leu Ala His Ala Phe Ala Pro Gly Thr Gly Val Gly Gly Asp Ser
85 90 95

His Phe Asp Asp Asp Glu Leu Trp Thr Leu Gly Glu Gly Gln Val Val
100 105 110

Arg Val Lys Tyr Gly Asn Ala Asp Gly Glu Tyr Cys Lys Phe Pro Phe
115 120 125

Leu Phe Asn Gly Lys Glu Tyr Asn Ser Cys Thr Asp Thr Gly Arg Ser
130 135 140

Asp Gly Phe Leu Trp Cys Ser Thr Thr Tyr Asn Phe Glu Lys Asp Gly
145 150 155 160

Lys Tyr Gly Phe Cys Pro His Glu Ala Leu Phe Thr Met Gly Gly Asn
165 170 175

Ala Glu Gly Gln Pro Cys Lys Phe Pro Phe Arg Phe Gln Gly Thr Ser
180 185 190

Tyr Asp Ser Cys Thr Thr Glu Gly Arg Thr Asp Gly Tyr Arg Trp Cys

195 200 205

Gly Thr Thr Glu Asp Tyr Asp Arg Asp Lys Lys Tyr Gly Phe Cys Pro

210 215 220

Glu Thr Ala Met Ser Thr Val Gly Gly Asn Ser Glu Gly Ala Pro Cys

225 230 235 240

Val Phe Pro Phe Thr Phe Leu Gly Asn Lys Tyr Glu Ser Cys Thr Ser

245 250 255

Ala Gly Arg Ser Asp Gly Lys Met Trp Cys Ala Thr Thr Ala Asn Tyr

260 265 270

Asp Asp Asp Arg Lys Trp Gly Phe Cys Pro Asp Gln Gly Tyr Ser Leu

275 280 285

Phe Leu Val Ala Ala His Glu Phe Gly His Ala Met Gly Leu Glu His

290 295 300

Ser Gln Asp Pro Gly Ala Leu Met Ala Pro Ile Tyr Thr Tyr Thr Lys

305 310 315 320

Asn Phe Arg Leu Ser Gln Asp Asp Ile Lys Gly Ile Gln Glu Leu Tyr

325 330 335

Gly Ala Ser Pro Asp Ile Asp Leu Gly Thr Gly Pro Thr Pro Thr Leu

340 345 350

Gly Pro Val Thr Pro Glu Ile Cys Lys Gln Asp Ile Val Phe Asp Gly

355 360 365

Ile Ala Gln Ile Arg Gly Glu Ile Phe Phe Phe Lys Asp Arg Phe Ile

370 375 380

Trp Arg Thr Val Thr Pro Arg Asp Lys Pro Met Gly Pro Leu Leu Val

385 390 395 400

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

405 410 415

Ala Pro Gln Glu Glu Lys Ala Val Phe Phe Ala Gly Asn Glu Tyr Trp

420 425 430

Ile Tyr Ser Ala Ser Thr Leu Glu Arg Gly Tyr Pro Lys Pro Leu Thr

435 440 445

Ser Leu Gly Leu Pro Pro Asp Val Gln Arg Val Asp Ala Ala Phe Asn

450 455 460

Trp Ser Lys Asn Lys Lys Thr Tyr Ile Phe Ala Gly Asp Lys Phe Trp

465 470 475 480

Arg Tyr Asn Glu Val Lys Lys Lys Met Asp Pro Gly Phe Pro Lys Leu

485 490 495

Ile Ala Asp Ala Trp Asn Ala Ile Pro Asp Asn Leu Asp Ala Val Val

500 505 510

Asp Leu Gln Gly Gly Gly His Ser Tyr Phe Phe Lys Gly Ala Tyr Tyr

515 520 525

Leu Lys Leu Glu Asn Gln Ser Leu Lys Ser Val Lys Phe Gly Ser Ile

530 535 540

Lys Ser Asp Trp Leu Gly Cys

545 550

<210> 112

<211> 2387

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-9

<400> 112

agacacctct gccctcacca tgagcctctg gcagcccctg gtcctggtgc tcctggtgct 60

gggctgctgc tttgctgccc ccagacagcg ccagtccacc cttgtgctct tccctggaga 120

cctgagaacc aatctcaccg acaggcagct ggcagaggaa tacctgtacc gctatggtta 180

cactcgggtg gcagagatgc gtggagagtc gaaatctctg gggcctgcgc tgctgcttct 240

ccagaagcaa ctgtccctgc ccgagaccgg tgagctggat agcgccacgc tgaaggccat 300

gcgaacccca cggtgcgggg tcccagacct gggcagattc caaacctttg agggcgacct 360

caagtggcac caccacaaca tcacctattg gatccaaaac tactcggaag acttgccgcg 420

ggcggtgatt gacgacgcct ttgcccgcgc cttcgcactg tggagcgcgg tgacgccgct 480

caccttcact cgcgtgtaca gccgggacgc agacatcgtc atccagtttg gtgtcgcgga 540

gcacggagac gggtatccct tcgacgggaa ggacgggctc ctggcacacg cctttcctcc 600

tggccccggc attcagggag acgcccattt cgacgatgac gagttgtggt ccctgggcaa 660

gggcgtcgtg gttccaactc ggtttggaaa cgcagatggc gcggcctgcc acttcccctt 720

catcttcgag ggccgctcct actctgcctg caccaccgac ggtcgctccg acggcttgcc 780

ctggtgcagt accacggcca actacgacac cgacgaccgg tttggcttct gccccagcga 840

gagactctac acccaggacg gcaatgctga tgggaaaccc tgccagtttc cattcatctt 900

ccaaggccaa tcctactccg cctgcaccac ggacggtcgc tccgacggct accgctggtg 960

cgccaccacc gccaactacg accgggacaa gctcttcggc ttctgcccga cccgagctga 1020

ctcgacggtg atgggggggca actcggcggg ggagctgtgc gtcttcccct tcactttcct 1080

gggtaaggag tactcgacct gtaccagcga gggccgcgga gatgggcgcc tctggtgcgc 1140

taccacctcg aactttgaca gcgacaagaa gtggggcttc tgcccggacc aaggatacag 1200

tttgttcctc gtggcggcgc atgagttcgg ccacgcgctg ggcttagatc attcctcagt 1260

gccggaggcg ctcatgtacc ctatgtaccg cttcactgag gggcccccct tgcataagga 1320

cgacgtgaat ggcatccggc acctctatgg tcctcgccct gaacctgagc cacggcctcc 1380

aaccaccacc acaccgcagc ccacggctcc cccgacggtc tgccccaccg gacccccccac 1440

tgtccacccc tcagagcgcc ccacagctgg ccccacaggt ccccccctcag ctggccccac 1500

aggtcccccc actgctggcc cttctacggc cactactgtg cctttgagtc cggtggacga 1560

tgcctgcaac gtgaacatct tcgacgccat cgcggagatt gggaaccagc tgtatttgtt 1620

caaggatggg aagtactggc gattctctga gggcaggggg agccggccgc agggcccctt 1680

ccttatcgcc gacaagtggc ccgcgctgcc ccgcaagctg gactcggtct ttgaggagcg 1740

gctctccaag aagcttttct tcttctctgg gcgccaggtg tgggtgtaca caggcgcgtc 1800

ggtgctgggc ccgaggcgtc tggacaagct gggcctggga gccgacgtgg cccaggtgac 1860

cggggccctc cggagtggca gggggaagat gctgctgttc agcgggcggc gcctctggag 1920

gttcgacgtg aaggcgcaga tggtggatcc ccggagcgcc agcgaggtgg accggatgtt 1980

ccccgggggtg cctttggaca cgcacgacgt cttccagtac cgagagaaag cctatttctg 2040

ccaggaccgc ttctactggc gcgtgagttc ccggagtgag ttgaaccagg tggaccaagt 2100

gggctacgtg acctatgaca tcctgcagtg ccctgaggac tagggctccc gtcctgcttt 2160

ggcagtgcca tgtaaatccc cactgggacc aaccctgggg aaggagccag tttgccggat 2220

acaaactggt attctgttct ggaggaaagg gaggagtgga ggtgggctgg gccctctctt 2280

ctcacctttg ttttttgttg gagtgtttct aataaacttg gattctctaa cctttaaaaa 2340

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 2387

<210> 113

<211> 707

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-9 precursor

<400> 113

Met Ser Leu Trp Gln Pro Leu Val Leu Val Leu Leu Val Leu Gly Cys
1 5 10 15

Cys Phe Ala Ala Pro Arg Gln Arg Gln Ser Thr Leu Val Leu Phe Pro
20 25 30

Gly Asp Leu Arg Thr Asn Leu Thr Asp Arg Gln Leu Ala Glu Glu Tyr
35 40 45

Leu Tyr Arg Tyr Gly Tyr Thr Arg Val Ala Glu Met Arg Gly Glu Ser
50 55 60

Lys Ser Leu Gly Pro Ala Leu Leu Leu Leu Gln Lys Gln Leu Ser Leu
65 70 75 80

Pro Glu Thr Gly Glu Leu Asp Ser Ala Thr Leu Lys Ala Met Arg Thr
85 90 95

Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Leu Gly Arg Phe Gln Thr Phe Glu Gly
100 105 110

Asp Leu Lys Trp His His His Asn Ile Thr Tyr Trp Ile Gln Asn Tyr
115 120 125

Ser Glu Asp Leu Pro Arg Ala Val Ile Asp Asp Ala Phe Ala Arg Ala
130 135 140

Phe Ala Leu Trp Ser Ala Val Thr Pro Leu Thr Phe Thr Arg Val Tyr
145 150 155 160

Ser Arg Asp Ala Asp Ile Val Ile Gln Phe Gly Val Ala Glu His Gly
165 170 175

Asp Gly Tyr Pro Phe Asp Gly Lys Asp Gly Leu Leu Ala His Ala Phe
180 185 190

Pro Pro Gly Pro Gly Ile Gln Gly Asp Ala His Phe Asp Asp Asp Glu
195 200 205

Leu Trp Ser Leu Gly Lys Gly Val Val Val Pro Thr Arg Phe Gly Asn

210 215 220

Ala Asp Gly Ala Ala Cys His Phe Pro Phe Ile Phe Glu Gly Arg Ser

225 230 235 240

Tyr Ser Ala Cys Thr Thr Asp Gly Arg Ser Asp Gly Leu Pro Trp Cys

245 250 255

Ser Thr Thr Ala Asn Tyr Asp Thr Asp Asp Arg Phe Gly Phe Cys Pro

260 265 270

Ser Glu Arg Leu Tyr Thr Gln Asp Gly Asn Ala Asp Gly Lys Pro Cys

275 280 285

Gln Phe Pro Phe Ile Phe Gln Gly Gln Ser Tyr Ser Ala Cys Thr Thr

290 295 300

Asp Gly Arg Ser Asp Gly Tyr Arg Trp Cys Ala Thr Thr Ala Asn Tyr

305 310 315 320

Asp Arg Asp Lys Leu Phe Gly Phe Cys Pro Thr Arg Ala Asp Ser Thr

325 330 335

Val Met Gly Gly Asn Ser Ala Gly Glu Leu Cys Val Phe Pro Phe Thr

340 345 350

Phe Leu Gly Lys Glu Tyr Ser Thr Cys Thr Ser Glu Gly Arg Gly Asp

355 360 365

Gly Arg Leu Trp Cys Ala Thr Thr Ser Asn Phe Asp Ser Asp Lys Lys

370 375 380

Trp Gly Phe Cys Pro Asp Gln Gly Tyr Ser Leu Phe Leu Val Ala Ala

385 390 395 400

His Glu Phe Gly His Ala Leu Gly Leu Asp His Ser Ser Val Pro Glu

405 410 415

Ala Leu Met Tyr Pro Met Tyr Arg Phe Thr Glu Gly Pro Pro Leu His

420 425 430

Lys Asp Asp Val Asn Gly Ile Arg His Leu Tyr Gly Pro Arg Pro Glu

435 440 445

Pro Glu Pro Arg Pro Pro Thr Thr Thr Thr Pro Gln Pro Thr Ala Pro

450 455 460

Pro Thr Val Cys Pro Thr Gly Pro Pro Thr Val His Pro Ser Glu Arg

465 470 475 480

Pro Thr Ala Gly Pro Thr Gly Pro Pro Ser Ala Gly Pro Thr Gly Pro

485 490 495

Pro Thr Ala Gly Pro Ser Thr Ala Thr Thr Val Pro Leu Ser Pro Val

500 505 510

Asp Asp Ala Cys Asn Val Asn Ile Phe Asp Ala Ile Ala Glu Ile Gly

515 520 525

Asn Gln Leu Tyr Leu Phe Lys Asp Gly Lys Tyr Trp Arg Phe Ser Glu

530 535 540

Gly Arg Gly Ser Arg Pro Gln Gly Pro Phe Leu Ile Ala Asp Lys Trp

545 550 555 560

Pro Ala Leu Pro Arg Lys Leu Asp Ser Val Phe Glu Glu Arg Leu Ser

565 570 575

Lys Lys Leu Phe Phe Phe Ser Gly Arg Gln Val Trp Val Tyr Thr Gly

580 585 590

Ala Ser Val Leu Gly Pro Arg Arg Leu Asp Lys Leu Gly Leu Gly Ala

595 600 605

Asp Val Ala Gln Val Thr Gly Ala Leu Arg Ser Gly Arg Gly Lys Met

610 615 620

Leu Leu Phe Ser Gly Arg Arg Leu Trp Arg Phe Asp Val Lys Ala Gln

625 630 635 640

Met Val Asp Pro Arg Ser Ala Ser Glu Val Asp Arg Met Phe Pro Gly

645 650 655

Val Pro Leu Asp Thr His Asp Val Phe Gln Tyr Arg Glu Lys Ala Tyr

660 665 670

Phe Cys Gln Asp Arg Phe Tyr Trp Arg Val Ser Ser Arg Ser Glu Leu

675 680 685

Asn Gln Val Asp Gln Val Gly Tyr Val Thr Tyr Asp Ile Leu Gln Cys

690 695 700

Pro Glu Asp

705

<210> 114

<211> 614

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-9 mature

<400> 114

Met Arg Thr Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Leu Gly Arg Phe Gln Thr

1 5 10 15

Phe Glu Gly Asp Leu Lys Trp His His His Asn Ile Thr Tyr Trp Ile

20 25 30

Gln Asn Tyr Ser Glu Asp Leu Pro Arg Ala Val Ile Asp Asp Ala Phe

35 40 45

Ala Arg Ala Phe Ala Leu Trp Ser Ala Val Thr Pro Leu Thr Phe Thr

50 55 60

Arg Val Tyr Ser Arg Asp Ala Asp Ile Val Ile Gln Phe Gly Val Ala

65 70 75 80

Glu His Gly Asp Gly Tyr Pro Phe Asp Gly Lys Asp Gly Leu Leu Ala

85 90 95

His Ala Phe Pro Pro Gly Pro Gly Ile Gln Gly Asp Ala His Phe Asp

100 105 110

Asp Asp Glu Leu Trp Ser Leu Gly Lys Gly Val Val Val Pro Thr Arg

115 120 125

Phe Gly Asn Ala Asp Gly Ala Ala Cys His Phe Pro Phe Ile Phe Glu

130 135 140

Gly Arg Ser Tyr Ser Ala Cys Thr Thr Asp Gly Arg Ser Asp Gly Leu

145 150 155 160

Pro Trp Cys Ser Thr Thr Ala Asn Tyr Asp Thr Asp Asp Arg Phe Gly

165 170 175

Phe Cys Pro Ser Glu Arg Leu Tyr Thr Arg Asp Gly Asn Ala Asp Gly

180 185 190

Lys Pro Cys Gln Phe Pro Phe Ile Phe Gln Gly Gln Ser Tyr Ser Ala

195 200 205

Cys Thr Thr Asp Gly Arg Ser Asp Gly Tyr Arg Trp Cys Ala Thr Thr

210 215 220

Ala Asn Tyr Asp Arg Asp Lys Leu Phe Gly Phe Cys Pro Thr Arg Ala

225 230 235 240

Asp Ser Thr Val Met Gly Gly Asn Ser Ala Gly Glu Leu Cys Val Phe

245 250 255

Pro Phe Thr Phe Leu Gly Lys Glu Tyr Ser Thr Cys Thr Ser Glu Gly

260 265 270

Arg Gly Asp Gly Arg Leu Trp Cys Ala Thr Thr Ser Asn Phe Asp Ser

275 280 285

Asp Lys Lys Trp Gly Phe Cys Pro Asp Gln Gly Tyr Ser Leu Phe Leu

290 295 300

Val Ala Ala His Glu Phe Gly His Ala Leu Gly Leu Asp His Ser Ser

305 310 315 320

Val Pro Glu Ala Leu Met Tyr Pro Met Tyr Arg Phe Thr Glu Gly Pro

325 330 335

Pro Leu His Lys Asp Asp Val Asn Gly Ile Arg His Leu Tyr Gly Pro

340 345 350

Arg Pro Glu Pro Glu Pro Arg Pro Pro Thr Thr Thr Thr Pro Gln Pro

355 360 365

Thr Ala Pro Pro Thr Val Cys Pro Thr Gly Pro Pro Thr Val His Pro

370 375 380

Ser Glu Arg Pro Thr Ala Gly Pro Thr Gly Pro Pro Ser Ala Gly Pro

385 390 395 400

Thr Gly Pro Pro Thr Ala Gly Pro Ser Thr Ala Thr Thr Val Pro Leu

405 410 415

Ser Pro Val Asp Asp Ala Cys Asn Val Asn Ile Phe Asp Ala Ile Ala

420 425 430

Glu Ile Gly Asn Gln Leu Tyr Leu Phe Lys Asp Gly Lys Tyr Trp Arg

435 440 445

Phe Ser Glu Gly Arg Gly Ser Arg Pro Gln Gly Pro Phe Leu Ile Ala

450 455 460

Asp Lys Trp Pro Ala Leu Pro Arg Lys Leu Asp Ser Val Phe Glu Glu

465 470 475 480

Pro Leu Ser Lys Lys Leu Phe Phe Phe Ser Gly Arg Gln Val Trp Val

485 490 495

Tyr Thr Gly Ala Ser Val Leu Gly Pro Arg Arg Leu Asp Lys Leu Gly

500 505 510

Leu Gly Ala Asp Val Ala Gln Val Thr Gly Ala Leu Arg Ser Gly Arg

515 520 525

Gly Lys Met Leu Leu Phe Ser Gly Arg Arg Leu Trp Arg Phe Asp Val

530 535 540

Lys Ala Gln Met Val Asp Pro Arg Ser Ala Ser Glu Val Asp Arg Met

545 550 555 560

Phe Pro Gly Val Pro Leu Asp Thr His Asp Val Phe Gln Tyr Arg Glu

565 570 575

Lys Ala Tyr Phe Cys Gln Asp Arg Phe Tyr Trp Arg Val Ser Ser Arg

580 585 590

Ser Glu Leu Asn Gln Val Asp Gln Val Gly Tyr Val Thr Tyr Asp Ile

595 600 605

Leu Gln Cys Pro Glu Asp

610

<210> 115

<211> 1828

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-3

<400> 115

ctacaaggag gcaggcaaga cagcaaggca tagagacaac atagagctaa gtaaagccag 60

tggaaatgaa gagtcttcca atcctactgt tgctgtgcgt ggcagtttgc tcagcctatc 120

cattggatgg agctgcaagg ggtgaggaca ccagcatgaa ccttgttcag aaatatctag 180

aaaactacta cgacctcaaa aaagatgtga aacagtttgt taggagaaag gacagtggtc 240

ctgttgttaa aaaaatccga gaaatgcaga agttccttgg attggaggtg acggggaagc 300

tggactccga cactctggag gtgatgcgca agcccaggtg tggagttcct gatgttggtc 360

acttcagaac ctttcctggc atcccgaagt ggaggaaaac ccaccttaca tacaggattg 420

tgaattatac accagatttg ccaaaagatg ctgttgattc tgctgttgag aaagctctga 480

aagtctggga agaggtgact ccactcacat tctccaggct gtatgaagga gaggctgata 540

taatgatctc ttttgcagtt agagaacatg gagactttta ccctttgat ggacctggaa 600

atgttttggc ccatgcctat gcccctgggc cagggattaa tggagatgcc cactttgatg 660

atgatgaaca atggacaaag gatacaacag ggaccaattt atttctcgtt gctgctcatg 720

aaattggcca ctccctgggt ctctttcact cagccaacac tgaagctttg atgtacccac 780

tctatcactc actcacagac ctgactcggt tccgcctgtc tcaagatgat ataaatggca 840

ttcagtccct ctatggacct ccccctgact cccctgagac ccccctggta cccacggaac 900

ctgtccctcc agaacctggg acgccagcca actgtgatcc tgctttgtcc tttgatgctg 960

tcagcactct gaggggagaa atcctgatct ttaaagacag gcacttttgg cgcaaatccc 1020

tcaggaagct tgaacctgaa ttgcatttga tctcttcatt ttggccatct cttccttcag 1080

gcgtggatgc cgcatatgaa gttactagca aggacctcgt tttcattttt aaaggaaatc 1140

aattctgggc tatcagagga aatgaggtac gagctggata cccaagaggc atccacaccc 1200

taggtttccc tccaaccgtg aggaaaatcg atgcagccat ttctgataag gaaaagaaca 1260

aaacatattt ctttgtagag gacaaatact ggagatttga tgagaagaga aattccatgg 1320

agccaggctt tcccaagcaa atagctgaag actttccagg gattgactca aagattgatg 1380

ctgtttttga agaatttggg ttcttttatt tctttactgg atcttcacag ttggagtttg 1440

acccaaatgc aaagaaagtg acacacactt tgaagagtaa cagctggctt aattgttgaa 1500

agagatatgt agaaggcaca atatgggcac tttaaatgaa gctaataatt cttcacctaa 1560

gtctctgtga attgaaatgt tcgttttctc ctgcctgtgc tgtgactcga gtcacactca 1620

agggaacttg agcgtgaatc tgtatcttgc cggtcatttt tatgttatta cagggcattc 1680

aaatgggctg ctgcttagct tgcaccttgt cacatagagt gatctttccc aagagaaggg 1740

gaagcactcg tgtgcaacag acaagtgact gtatctgtgt agactatttg cttatttaat 1800

aaagacgatt tgtcagttat tttatctt 1828

<210> 116

<211> 477

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-3 precursor

<400> 116

Met Lys Ser Leu Pro Ile Leu Leu Leu Leu Cys Val Ala Val Cys Ser
1 5 10 15

Ala Tyr Pro Leu Asp Gly Ala Ala Arg Gly Glu Asp Thr Ser Met Asn
20 25 30

Leu Val Gln Lys Tyr Leu Glu Asn Tyr Tyr Asp Leu Lys Lys Asp Val
35 40 45

Lys Gln Phe Val Arg Arg Lys Asp Ser Gly Pro Val Val Lys Lys Ile
50 55 60

Arg Glu Met Gln Lys Phe Leu Gly Leu Glu Val Thr Gly Lys Leu Asp
65 70 75 80

Ser Asp Thr Leu Glu Val Met Arg Lys Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp
85 90 95

Val Gly His Phe Arg Thr Phe Pro Gly Ile Pro Lys Trp Arg Lys Thr
100 105 110

His Leu Thr Tyr Arg Ile Val Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Lys Asp
115 120 125

Ala Val Asp Ser Ala Val Glu Lys Ala Leu Lys Val Trp Glu Glu Val
130 135 140

Thr Pro Leu Thr Phe Ser Arg Leu Tyr Glu Gly Glu Ala Asp Ile Met
145 150 155 160

Ile Ser Phe Ala Val Arg Glu His Gly Asp Phe Tyr Pro Phe Asp Gly
165 170 175

Pro Gly Asn Val Leu Ala His Ala Tyr Ala Pro Gly Pro Gly Ile Asn
180 185 190

Gly Asp Ala His Phe Asp Asp Asp Glu Gln Trp Thr Lys Asp Thr Thr

195 200 205

Gly Thr Asn Leu Phe Leu Val Ala Ala His Glu Ile Gly His Ser Leu
210 215 220
Gly Leu Phe His Ser Ala Asn Thr Glu Ala Leu Met Tyr Pro Leu Tyr
225 230 235 240
His Ser Leu Thr Asp Leu Thr Arg Phe Arg Leu Ser Gln Asp Asp Ile
245 250 255
Asn Gly Ile Gln Ser Leu Tyr Gly Pro Pro Pro Asp Ser Pro Glu Thr
260 265 270

Pro Leu Val Pro Thr Glu Pro Val Pro Pro Glu Pro Gly Thr Pro Ala
275 280 285
Asn Cys Asp Pro Ala Leu Ser Phe Asp Ala Val Ser Thr Leu Arg Gly
290 295 300
Glu Ile Leu Ile Phe Lys Asp Arg His Phe Trp Arg Lys Ser Leu Arg
305 310 315 320
Lys Leu Glu Pro Glu Leu His Leu Ile Ser Ser Phe Trp Pro Ser Leu
325 330 335

Pro Ser Gly Val Asp Ala Ala Tyr Glu Val Thr Ser Lys Asp Leu Val
340 345 350
Phe Ile Phe Lys Gly Asn Gln Phe Trp Ala Ile Arg Gly Asn Glu Val
355 360 365
Arg Ala Gly Tyr Pro Arg Gly Ile His Thr Leu Gly Phe Pro Pro Thr
370 375 380
Val Arg Lys Ile Asp Ala Ala Ile Ser Asp Lys Glu Lys Asn Lys Thr
385 390 395 400

Tyr Phe Phe Val Glu Asp Lys Tyr Trp Arg Phe Asp Glu Lys Arg Asn
405 410 415
Ser Met Glu Pro Gly Phe Pro Lys Gln Ile Ala Glu Asp Phe Pro Gly
420 425 430
Ile Asp Ser Lys Ile Asp Ala Val Phe Glu Glu Phe Gly Phe Phe Tyr
435 440 445

Phe Phe Thr Gly Ser Ser Gln Leu Glu Phe Asp Pro Asn Ala Lys Lys
450 455 460

Val Thr His Thr Leu Lys Ser Asn Ser Trp Leu Asn Cys
465 470 475

<210> 117

<211> 378

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-3 mature

<400> 117

Phe Arg Thr Phe Pro Gly Ile Pro Lys Trp Arg Lys Thr His Leu Thr
1 5 10 15

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

Ser Ala Val Glu Lys Ala Leu Lys Val Trp Glu Glu Val Thr Pro Leu
35 40 45

Thr Phe Ser Arg Leu Tyr Glu Gly Glu Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
50 55 60

Ala Val Arg Glu His Gly Asp Phe Tyr Pro Phe Asp Gly Pro Gly Asn
65 70 75 80

Val Leu Ala His Ala Tyr Ala Pro Gly Pro Gly Ile Asn Gly Asp Ala
85 90 95

His Phe Asp Asp Asp Glu Gln Trp Thr Lys Asp Thr Thr Gly Thr Asn
100 105 110

Leu Phe Leu Val Ala Ala His Glu Ile Gly His Ser Leu Gly Leu Phe
115 120 125

His Ser Ala Asn Thr Glu Ala Leu Met Tyr Pro Leu Tyr His Ser Leu
130 135 140

Thr Asp Leu Thr Arg Phe Arg Leu Ser Gln Asp Asp Ile Asn Gly Ile
145 150 155 160

Gln Ser Leu Tyr Gly Pro Pro Pro Asp Ser Pro Glu Thr Pro Leu Val

165 170 175

Pro Thr Glu Pro Val Pro Pro Glu Pro Gly Thr Pro Ala Asn Cys Asp

180 185 190

Pro Ala Leu Ser Phe Asp Ala Val Ser Thr Leu Arg Gly Glu Ile Leu

195 200 205

Ile Phe Lys Asp Arg His Phe Trp Arg Lys Ser Leu Arg Lys Leu Glu

210 215 220

Pro Glu Leu His Leu Ile Ser Ser Phe Trp Pro Ser Leu Pro Ser Gly

225 230 235 240

Val Asp Ala Ala Tyr Glu Val Thr Ser Lys Asp Leu Val Phe Ile Phe

245 250 255

Lys Gly Asn Gln Phe Trp Ala Ile Arg Gly Asn Glu Val Arg Ala Gly

260 265 270

Tyr Pro Arg Gly Ile His Thr Leu Gly Phe Pro Pro Thr Val Arg Lys

275 280 285

Ile Asp Ala Ala Ile Ser Asp Lys Glu Lys Asn Lys Thr Tyr Phe Phe

290 295 300

Val Glu Asp Lys Tyr Trp Arg Phe Asp Glu Lys Arg Asn Ser Met Glu

305 310 315 320

Pro Gly Phe Pro Lys Gln Ile Ala Glu Asp Phe Pro Gly Ile Asp Ser

325 330 335

Lys Ile Asp Ala Val Phe Glu Glu Phe Gly Phe Phe Tyr Phe Phe Thr

340 345 350

Gly Ser Ser Gln Leu Glu Phe Asp Pro Asn Ala Lys Lys Val Thr His

355 360 365

Thr Leu Lys Ser Asn Ser Trp Leu Asn Cys

370 375

<210> 118

<211> 1743

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-10

<400> 118

aaagaaggta agggcagtga gaatgatgca tcttgcattc cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120

tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180

aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaaggaatg cagaagttcc ttgggttgga 240

ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggagt 300

tcctgacgtt ggtcacttca gctcctttcc tggcatgccg aagtggagga aaacccacct 360

tacatacagg attgtgaatt atacaccaga tttgccaaga gatgctgttg attctgccat 420

tgagaaagct ctgaaagtct gggaagaggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480

aggagaggct gatataatga tctctttcgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540

tgatggccca ggacacagtt tggctcatgc ctacccacct ggacctgggc tttatggaga 600

tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660

cgttgctgct catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca acactgaagc 720

tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780

tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctcccccc gcctctactg aggaacccct 840

ggtgcccaca aaatctgttc cttcgggatc tgagatgcca gccaagtgtg atcctgcttt 900

gtccttcgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttctttaaag acagatattt 960

ttggcgaaga tcccactgga accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020

ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080

ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140

aggcatccat accctgggtt ttcctccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200

caaggaaaag aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260

tagccagtcc atggagcaag gcttccctag actaatagct gatgactttc caggagttga 1320

gcctaaggtt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380

acagtttgag tttgacccca atgccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440

gttacattgc taggcgagat agggggaaga cagatatggg tgtttttaat aaatctaata 1500

attattcatc taatgtatta tgagccaaaa tggttaattt ttcctgcatg ttctgtgact 1560

gaagaagatg agccttgcag atatctgcat gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620

acttgctttt gaattgcact gaacagaatt aagaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680

atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatttt gggcctgttc 1740

ctt 1743

<210> 119

<211> 476

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-10 precursor

<400> 119

Met Met His Leu Ala Phe Leu Val Leu Leu Cys Leu Pro Val Cys Ser
1 5 10 15

Ala Tyr Pro Leu Ser Gly Ala Ala Lys Glu Glu Asp Ser Asn Lys Asp
20 25 30

Leu Ala Gln Gln Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Glu Lys Asp Val
35 40 45

Lys Gln Phe Arg Arg Lys Asp Ser Asn Leu Ile Val Lys Lys Ile Gln
50 55 60

Gly Met Gln Lys Phe Leu Gly Leu Glu Val Thr Gly Lys Leu Asp Thr
65 70 75 80

Asp Thr Leu Glu Val Met Arg Lys Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val
85 90 95

Gly His Phe Ser Ser Phe Pro Gly Met Pro Lys Trp Arg Lys Thr His
100 105 110

Leu Thr Tyr Arg Ile Val Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Asp Ala
115 120 125

Val Asp Ser Ala Ile Glu Lys Ala Leu Lys Val Trp Glu Glu Val Thr
130 135 140

Pro Leu Thr Phe Ser Arg Leu Tyr Glu Gly Glu Ala Asp Ile Met Ile
145 150 155 160

Ser Phe Ala Val Lys Glu His Gly Asp Phe Tyr Ser Phe Asp Gly Pro

165 170 175

Gly His Ser Leu Ala His Ala Tyr Pro Pro Gly Pro Gly Leu Tyr Gly

180 185 190

Asp Ile His Phe Asp Asp Asp Glu Lys Trp Thr Glu Asp Ala Ser Gly

195 200 205

Thr Asn Leu Phe Leu Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly

210 215 220

Leu Phe His Ser Ala Asn Thr Glu Ala Leu Met Tyr Pro Leu Tyr Asn

225 230 235 240

Ser Phe Thr Glu Leu Ala Gln Phe Arg Leu Ser Gln Asp Asp Val Asn

245 250 255

Gly Ile Gln Ser Leu Tyr Gly Pro Pro Pro Ala Ser Thr Glu Glu Pro

260 265 270

Leu Val Pro Thr Lys Ser Val Pro Ser Gly Ser Glu Met Pro Ala Lys

275 280 285

Cys Asp Pro Ala Leu Ser Phe Asp Ala Ile Ser Thr Leu Arg Gly Glu

290 295 300

Tyr Leu Phe Phe Lys Asp Arg Tyr Phe Trp Arg Arg Ser His Trp Asn

305 310 315 320

Pro Glu Pro Glu Phe His Leu Ile Ser Ala Phe Trp Pro Ser Leu Pro

325 330 335

Ser Tyr Leu Asp Ala Ala Tyr Glu Val Asn Ser Arg Asp Thr Val Phe

340 345 350

Ile Phe Lys Gly Asn Glu Phe Trp Ala Ile Arg Gly Asn Glu Val Gln

355 360 365

Ala Gly Tyr Pro Arg Gly Ile His Thr Leu Gly Phe Pro Pro Thr Ile

370 375 380

Arg Lys Ile Asp Ala Ala Val Ser Asp Lys Glu Lys Lys Lys Thr Tyr

385 390 395 400

Phe Phe Ala Ala Asp Lys Tyr Trp Arg Phe Asp Glu Asn Ser Gln Ser

405 410 415

Met Glu Gln Gly Phe Pro Arg Leu Ile Ala Asp Asp Phe Pro Gly Val
420 425 430
Glu Pro Lys Val Asp Ala Val Leu Gln Ala Phe Gly Phe Phe Tyr Phe
435 440 445
Phe Ser Gly Ser Ser Gln Phe Glu Phe Asp Pro Asn Ala Arg Met Val
450 455 460
Thr His Ile Leu Lys Ser Asn Ser Trp Leu His Cys
465 470 475
<210> 120
<
211> 378
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> MMP-10 mature
<400> 120
Phe Ser Ser Phe Pro Gly Met Pro Lys Trp Arg Lys Thr His Leu Thr
1 5 10 15
Tyr Arg Ile Val Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Asp Ala Val Asp
20 25 30
Ser Ala Ile Glu Lys Ala Leu Lys Val Trp Glu Glu Val Thr Pro Leu
35 40 45
Thr Phe Ser Arg Leu Tyr Glu Gly Glu Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
50 55 60
Ala Val Lys Glu His Gly Asp Phe Tyr Ser Phe Asp Gly Pro Gly His
65 70 75 80
Ser Leu Ala His Ala Tyr Pro Pro Gly Pro Gly Leu Tyr Gly Asp Ile
85 90 95
His Phe Asp Asp Asp Glu Lys Trp Thr Glu Asp Ala Ser Gly Thr Asn
100 105 110
Leu Phe Leu Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Phe
115 120 125
His Ser Ala Asn Thr Glu Ala Leu Met Tyr Pro Leu Tyr Asn Ser Phe

130 135 140

Thr Glu Leu Ala Gln Phe Arg Leu Ser Gln Asp Asp Val Asn Gly Ile

145 150 155 160

Gln Ser Leu Tyr Gly Pro Pro Pro Ala Ser Thr Glu Glu Pro Leu Val

165 170 175

Pro Thr Lys Ser Val Pro Ser Gly Ser Glu Met Pro Ala Lys Cys Asp

180 185 190

Pro Ala Leu Ser Phe Asp Ala Ile Ser Thr Leu Arg Gly Glu Tyr Leu

195 200 205

Phe Phe Lys Asp Arg Tyr Phe Trp Arg Arg Ser His Trp Asn Pro Glu

210 215 220

Pro Glu Phe His Leu Ile Ser Ala Phe Trp Pro Ser Leu Pro Ser Tyr

225 230 235 240

Leu Asp Ala Ala Tyr Glu Val Asn Ser Arg Asp Thr Val Phe Ile Phe

245 250 255

Lys Gly Asn Glu Phe Trp Ala Ile Arg Gly Asn Glu Val Gln Ala Gly

260 265 270

Tyr Pro Arg Gly Ile His Thr Leu Gly Phe Pro Pro Thr Ile Arg Lys

275 280 285

Ile Asp Ala Ala Val Ser Asp Lys Glu Lys Lys Lys Thr Tyr Phe Phe

290 295 300

Ala Ala Asp Lys Tyr Trp Arg Phe Asp Glu Asn Ser Gln Ser Met Glu

305 310 315 320

Gln Gly Phe Pro Arg Leu Ile Ala Asp Asp Phe Pro Gly Val Glu Pro

325 330 335

Lys Val Asp Ala Val Leu Gln Ala Phe Gly Phe Phe Tyr Phe Phe Ser

340 345 350

Gly Ser Ser Gln Phe Glu Phe Asp Pro Asn Ala Arg Met Val Thr His

355 360 365

Ile Leu Lys Ser Asn Ser Trp Leu His Cys

370 375

<210> 121

<211> 2247

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-11

<400> 121

ccggggcgga tggctccggc cgcctggctc cgcagcgcgg ccgcgcgcgc cctcctgccc 60

ccgatgctgc tgctgctgct ccagccgccg ccgctgctgg cccgggctct gccgccggac 120

gtccaccacc tccatgccga gaggaggggg ccacagccct ggcatgcagc cctgcccagt 180

agcccggcac ctgcccctgc cacgcaggaa gccccccggc ctgccagcag cctcaggcct 240

ccccgctgtg gcgtgcccga cccatctgat gggctgagtg cccgcaaccg acagaagagg 300

ttcgtgcttt ctggcgggcg ctgggagaag acggacctca cctacaggat ccttcggttc 360

ccatggcagt tggtgcagga gcaggtgcgg cagacgatgg cagaggccct aaaggtatgg 420

agcgatgtga cgccactcac ctttactgag gtgcacgagg gccgtgctga catcatgatc 480

gacttcgcca ggtactggca tggggacgac ctgccgtttg atgggcctgg gggcatcctg 540

gcccatgcct tcttccccaa gactcaccga gaaggggatg tccacttcga ctatgatgag 600

acctggacta tcggggatga ccagggcaca gacctgctgc aggtggcagc ccatgaattt 660

ggccacgtgc tggggctgca gcacacaaca gcagccaagg ccctgatgtc cgccttctac 720

acctttcgct acccactgag tctcagccca gatgactgca ggggcgttca acacctatat 780

ggccagccct ggcccactgt cacctccagg accccagccc tgggccccca ggctgggata 840

gacaccaatg agattgcacc gctggagcca gacgccccgc cagatgcctg tgaggcctcc 900

tttgacgcgg tctccaccat ccgaggcgag ctctttttct tcaaagcggg ctttgtgtgg 960

cgcctccgtg ggggccagct gcagcccggc tacccagcat tggcctctcg ccactggcag 1020

ggactgccca gccctgtgga cgctgccttc gaggatgccc agggccacat ttggttcttc 1080

caaggtgctc agtactgggt gtacgacggt gaaaagccag tcctgggccc cgcacccctc 1140

accgagctgg gcctggtgag gttcccggtc catgctgcct tggtctgggg tcccgagaag 1200

aacaagatct acttcttccg aggcagggac tactggcgtt tccaccccag cacccggcgt 1260

gtagacagtc ccgtgccccg cagggccact gactggagag gggtgccctc tgagatcgac 1320

gctgccttcc aggatgctga tggctatgcc tacttcctgc gcggccgcct ctactggaag 1380

tttgaccctg tgaaggtgaa ggctctggaa ggcttccccc gtctcgtggg tcctgacttc 1440

tttggctgtg ccgagcctgc caacactttc ctctgaccat ggcttggatg ccctcagggg 1500

tgctgacccc tgccaggcca cgaatatcag gctagagacc catggccatc tttgtggctg 1560

tgggcaccag gcatgggact gagcccatgt ctcctgcagg gggatggggt ggggtacaac 1620

caccatgaca actgccggga gggccacgca ggtcgtggtc acctgccagc gactgtctca 1680

gactgggcag ggaggctttg gcatgactta agaggaaggg cagtcttggg acccgctatg 1740

caggtcctgg caaacctggc tgccctgtct catccctgtc cctcagggta gcaccatggc 1800

aggactgggg gaactggagt gtccttgctg tatccctgtt gtgaggttcc ttccaggggc 1860

tggcactgaa gcaagggtgc tggggcccca tggccttcag ccctggctga gcaactgggc 1920

tgtagggcag ggccacttcc tgaggtcagg tcttggtagg tgcctgcatc tgtctgcctt 1980

ctggctgaca atcctggaaa tctgttctcc agaatccagg ccaaaaagtt cacagtcaaa 2040

tggggagggg tattcttcat gcaggagacc ccaggccctg gaggctgcaa catacctcaa 2100

tcctgtccca ggccggatcc tcctgaagcc cttttcgcag cactgctatc ctccaaagcc 2160

attgtaaatg tgtgtacagt gtgtataaac cttcttcttc ttttttttt ttaaactgag 2220

gattgtcatt aaacacagtt gttttct 2247

<210> 122

<211> 488

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-11 precursor

<400> 122

Met Ala Pro Ala Ala Trp Leu Arg Ser Ala Ala Ala Arg Ala Leu Leu
1 5 10 15

Pro Pro Met Leu Leu Leu Leu Leu Gln Pro Pro Pro Leu Leu Ala Arg
20 25 30

Ala Leu Pro Pro Asp Val His His Leu His Ala Glu Arg Arg Gly Pro
35 40 45

Gln Pro Trp His Ala Ala Leu Pro Ser Ser Pro Ala Pro Ala Pro Ala

50 55 60

Thr Gln Glu Ala Pro Arg Pro Ala Ser Ser Leu Arg Pro Pro Arg Cys
65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Pro Ser Asp Gly Leu Ser Ala Arg Asn Arg Gln Lys
85 90 95

Arg Phe Val Leu Ser Gly Gly Arg Trp Glu Lys Thr Asp Leu Thr Tyr
100 105 110
Arg Ile Leu Arg Phe Pro Trp Gln Leu Val Gln Glu Gln Val Arg Gln

115 120 125
Thr Met Ala Glu Ala Leu Lys Val Trp Ser Asp Val Thr Pro Leu Thr
130 135 140
Phe Thr Glu Val His Glu Gly Arg Ala Asp Ile Met Ile Asp Phe Ala
145 150 155 160
Arg Tyr Trp His Gly Asp Asp Leu Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly Ile
165 170 175
Leu Ala His Ala Phe Phe Pro Lys Thr His Arg Glu Gly Asp Val His

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

245 250 255
Tyr Gly Gln Pro Trp Pro Thr Val Thr Ser Arg Thr Pro Ala Leu Gly
260 265 270
Pro Gln Ala Gly Ile Asp Thr Asn Glu Ile Ala Pro Leu Glu Pro Asp
275 280 285
Ala Pro Pro Asp Ala Cys Glu Ala Ser Phe Asp Ala Val Ser Thr Ile
290 295 300
Arg Gly Glu Leu Phe Phe Phe Lys Ala Gly Phe Val Trp Arg Leu Arg

305 310 315 320
Gly Gly Gln Leu Gln Pro Gly Tyr Pro Ala Leu Ala Ser Arg His Trp
325 330 335
Gln Gly Leu Pro Ser Pro Val Asp Ala Ala Phe Glu Asp Ala Gln Gly

340 345 350

His Ile Trp Phe Phe Gln Gly Ala Gln Tyr Trp Val Tyr Asp Gly Glu

355 360 365

Lys Pro Val Leu Gly Pro Ala Pro Leu Thr Glu Leu Gly Leu Val Arg

370 375 380

Phe Pro Val His Ala Ala Leu Val Trp Gly Pro Glu Lys Asn Lys Ile

385 390 395 400

Tyr Phe Phe Arg Gly Arg Asp Tyr Trp Arg Phe His Pro Ser Thr Arg

405 410 415

Arg Val Asp Ser Pro Val Pro Arg Arg Ala Thr Asp Trp Arg Gly Val

420 425 430

Pro Ser Glu Ile Asp Ala Ala Phe Gln Asp Ala Asp Gly Tyr Ala Tyr

435 440 445

Phe Leu Arg Gly Arg Leu Tyr Trp Lys Phe Asp Pro Val Lys Val Lys

450 455 460

Ala Leu Glu Gly Phe Pro Arg Leu Val Gly Pro Asp Phe Phe Gly Cys

465 470 475 480

Ala Glu Pro Ala Asn Thr Phe Leu

485

<210> 123

<211> 391

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-11 mature

<400> 123

Phe Val Leu Ser Gly Gly Arg Trp Glu Lys Thr Asp Leu Thr Tyr Arg

1 5 10 15

Ile Leu Arg Phe Pro Trp Gln Leu Val Gln Glu Gln Val Arg Gln Thr

20 25 30

Met Ala Glu Ala Leu Lys Val Trp Ser Asp Val Thr Pro Leu Thr Phe

35 40 45

Thr Glu Val His Glu Gly Arg Ala Asp Ile Met Ile Asp Phe Ala Arg

50 55 60

Tyr Trp His Gly Asp Asp Leu Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly Ile Leu

65 70 75 80

Ala His Ala Phe Phe Pro Lys Thr His Arg Glu Gly Asp Val His Phe

85 90 95

Asp Tyr Asp Glu Thr Trp Thr Ile Gly Asp Asp Gln Gly Thr Asp Leu

100 105 110

Leu Gln Val Ala Ala His Glu Phe Gly His Val Leu Gly Leu Gln His

115 120 125

Thr Thr Ala Ala Lys Ala Leu Met Ser Ala Phe Tyr Thr Phe Arg Tyr

130 135 140

Pro Leu Ser Leu Ser Pro Asp Asp Cys Arg Gly Val Gln His Leu Tyr

145 150 155 160

Gly Gln Pro Trp Pro Thr Val Thr Ser Arg Thr Pro Ala Leu Gly Pro

165 170 175

Gln Ala Gly Ile Asp Thr Asn Glu Ile Ala Pro Leu Glu Pro Asp Ala

180 185 190

Pro Pro Asp Ala Cys Glu Ala Ser Phe Asp Ala Val Ser Thr Ile Arg

195 200 205

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

210 215 220

Gly Gln Leu Gln Pro Gly Tyr Pro Ala Leu Ala Ser Arg His Trp Gln

225 230 235 240

Gly Leu Pro Ser Pro Val Asp Ala Ala Phe Glu Asp Ala Gln Gly His

245 250 255

Ile Trp Phe Phe Gln Gly Ala Gln Tyr Trp Val Tyr Asp Gly Glu Lys

260 265 270

Pro Val Leu Gly Pro Ala Pro Leu Thr Glu Leu Gly Leu Val Arg Phe

275 280 285

Pro Val His Ala Ala Leu Val Trp Gly Pro Glu Lys Asn Lys Ile Tyr

290 295 300

Phe Phe Arg Gly Arg Asp Tyr Trp Arg Phe His Pro Ser Thr Arg Arg

305 310 315 320

Val Asp Ser Pro Val Pro Arg Arg Ala Thr Asp Trp Arg Gly Val Pro

325 330 335

Ser Glu Ile Asp Ala Ala Phe Gln Asp Ala Asp Gly Tyr Ala Tyr Phe

340 345 350

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

355 360 365

Leu Glu Gly Phe Pro Arg Leu Val Gly Pro Asp Phe Phe Gly Cys Ala

370 375 380

Glu Pro Ala Asn Thr Phe Leu

385 390

<210> 124

<211> 1147

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-7

<400> 124

accaaatcaa ccataggtcc aagaacaatt gtctctggac ggcagctatg cgactcaccg 60

tgctgtgtgc tgtgtgcctg ctgcctggca gcctggccct gccgctgcct caggaggcgg 120

gaggcatgag tgagctacag tgggaacagg ctcaggacta tctcaagaga ttttatctct 180

atgactcaga aacaaaaaat gccaacagtt tagaagccaa actcaaggag atgcaaaaat 240

tctttggcct acctataact ggaatgttaa actcccgcgt catagaaata atgcagaagc 300

ccagatgtgg agtgccagat gttgcagaat actcactatt tccaaatagc ccaaaatgga 360

cttccaaagt ggtcacctac aggatcgtat catatactcg agacttaccg catattacag 420

tggatcgatt agtgtcaaag gctttaaaca tgtggggcaa agagatcccc ctgcatttca 480

ggaaagttgt atggggaact gctgacatca tgattggctt tgcgcgagga gctcatgggg 540

actcctaccc atttgatggg ccaggaaaca cgctggctca tgcctttgcg cctgggacag 600

gtctcggagg agatgctcac ttcgatgagg atgaacgctg gacggatggt agcagtctag 660

ggattaactt cctgtatgct gcaactcatg aacttggcca ttctttgggt atgggacatt 720

cctctgatcc taatgcagtg atgtatccaa cctatggaaa tggagatccc caaaatttta 780

aactttccca ggatgatatt aaaggcattc agaaactata tggaaagaga agtaattcaa 840

gaaagaaata gaaacttcag gcagaacatc cattcattca ttcattggat tgtatatcat 900

tgttgcacaa tcagaattga taagcactgt tcctccactc catttagcaa ttatgtcacc 960

ctttttttatt gcagttggtt tttgaatgtc tttcactcct tttaaggata aactccttta 1020

tggtgtgact gtgtcttatt catctatact tgcagtgggt agatgtcaat aaatgttaca 1080

tacacaaata aataaaatgt ttattccatg gtaaatttaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1140

aaaaaaa 1147

<210> 125

<211> 267

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-7 precursor

<400> 125

Met Arg Leu Thr Val Leu Cys Ala Val Cys Leu Leu Pro Gly Ser Leu
1 5 10 15

Ala Leu Pro Leu Pro Gln Glu Ala Gly Gly Met Ser Glu Leu Gln Trp
20 25 30

Glu Gln Ala Gln Asp Tyr Leu Lys Arg Phe Tyr Leu Tyr Asp Ser Glu
35 40 45

Thr Lys Asn Ala Asn Ser Leu Glu Ala Lys Leu Lys Glu Met Gln Lys
50 55 60

Phe Phe Gly Leu Pro Ile Thr Gly Met Leu Asn Ser Arg Val Ile Glu
65 70 75 80

Ile Met Gln Lys Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Glu Tyr Ser
85 90 95

Leu Phe Pro Asn Ser Pro Lys Trp Thr Ser Lys Val Val Thr Tyr Arg
100 105 110

Ile Val Ser Tyr Thr Arg Asp Leu Pro His Ile Thr Val Asp Arg Leu
115 120 125

Val Ser Lys Ala Leu Asn Met Trp Gly Lys Glu Ile Pro Leu His Phe
130 135 140
Arg Lys Val Val Trp Gly Thr Ala Asp Ile Met Ile Gly Phe Ala Arg
145 150 155 160
Gly Ala His Gly Asp Ser Tyr Pro Phe Asp Gly Pro Gly Asn Thr Leu
165 170 175
Ala His Ala Phe Ala Pro Gly Thr Gly Leu Gly Gly Asp Ala His Phe
180 185 190

Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asp Gly Ser Ser Leu Gly Ile Asn Phe
195 200 205
Leu Tyr Ala Ala Thr His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Met Gly His
210 215 220
Ser Ser Asp Pro Asn Ala Val Met Tyr Pro Thr Tyr Gly Asn Gly Asp
225 230 235 240
Pro Gln Asn Phe Lys Leu Ser Gln Asp Asp Ile Lys Gly Ile Gln Lys
245 250 255

Leu Tyr Gly Lys Arg Ser Asn Ser Arg Lys Lys
260 265

<210> 126
<211> 173
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> MMP-7 mature
<400> 126
Tyr Ser Leu Phe Pro Asn Ser Pro Lys Trp Thr Ser Lys Val Val Thr
1 5 10 15
Tyr Arg Ile Val Ser Tyr Thr Arg Asp Leu Pro His Ile Thr Val Asp
20 25 30
Arg Leu Val Ser Lys Ala Leu Asn Met Trp Gly Lys Glu Ile Pro Leu

35 40 45
His Phe Arg Lys Val Val Trp Gly Thr Ala Asp Ile Met Ile Gly Phe

50 55 60

Ala Arg Gly Ala His Gly Asp Ser Tyr Pro Phe Asp Gly Pro Gly Asn

65 70 75 80

Thr Leu Ala His Ala Phe Ala Pro Gly Thr Gly Leu Gly Gly Asp Ala

85 90 95

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asp Gly Ser Ser Leu Gly Ile

100 105 110

Asn Phe Leu Tyr Ala Ala Thr His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Met

115 120 125

Gly His Ser Ser Asp Pro Asn Ala Val Met Tyr Pro Thr Tyr Gly Asn

130 135 140

Gly Asp Pro Gln Asn Phe Lys Leu Ser Gln Asp Asp Ile Lys Gly Ile

145 150 155 160

Gln Lys Leu Tyr Gly Lys Arg Ser Asn Ser Arg Lys Lys

165 170

<210> 127

<211> 998

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-26

<400> 127

gacaaatgag ggtttggcat gcagctcgtc atcttaagag ttactatctt cttgccctgg 60

tgtttcgccg ttccagtgcc ccctgctgca gaccataaag gatgggactt tgttgagggc 120

tatttccatc aatttttcct gaccaagaag gagtcgccac tccttaccca ggagacacaa 180

acacagctcc tgcaacaatt ccatcggaat gggacagacc tacttgacat gcagatgcat 240

gctctgctac accagcccca ctgtggggtg cctgatgggt ccgacacctc catctcgcca 300

ggaagatgca agtggaataa gcacactcta acttacagga ttatcaatta cccacatgat 360

atgaagccat ccgcagtgaa agacagtata tataatgcag tttccatctg gagcaatgtg 420

acccctttga tattccagca agtgcagaat ggagatgcag acatcaaggt ttctttctgg 480

cagtgggccc atgaagatgg ttggcccttt gatgggccag gtggtatctt aggccatgcc 540

tttttaccaa attctggaaa tcctggagtt gtccattttg acaagaatga acactggtca 600

gcttcagaca ctggatataa tctgttcctg gttgcaactc atgagattgg gcattctttg 660

ggcctgcagc actctgggaa tcagagctcc ataatgtacc ccacttactg gtatcacgac 720

cctagaacct tccagctcag tgccgatgat atccaaagga tccagcattt gtatggagaa 780

aaatgttcat ctgacatacc ttaatgttag cacagaggac ttattcaacc tgtcctttca 840

gggagtttat tggaggatca aagaactgaa agcactagag cagccttggg gactgctagg 900

atgaagccct aaagaatgca acctagtcag gttagctgaa ccgacactca aaacgctact 960

gagtcacaat aaagattgtt ttaaagagta aaaaaaaa 998

<210> 128

<211> 261

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-26 precursor

<400> 128

Met Gln Leu Val Ile Leu Arg Val Thr Ile Phe Leu Pro Trp Cys Phe
1 5 10 15

Ala Val Pro Val Pro Pro Ala Ala Asp His Lys Gly Trp Asp Phe Val

20 25 30

Glu Gly Tyr Phe His Gln Phe Phe Leu Thr Lys Lys Glu Ser Pro Leu
35 40 45

Leu Thr Gln Glu Thr Gln Thr Gln Leu Leu Gln Gln Phe His Arg Asn
50 55 60

Gly Thr Asp Leu Leu Asp Met Gln Met His Ala Leu Leu His Gln Pro
65 70 75 80

His Cys Gly Val Pro Asp Gly Ser Asp Thr Ser Ile Ser Pro Gly Arg

85 90 95

Cys Lys Trp Asn Lys His Thr Leu Thr Tyr Arg Ile Ile Asn Tyr Pro
100 105 110

His Asp Met Lys Pro Ser Ala Val Lys Asp Ser Ile Tyr Asn Ala Val
115 120 125

Ser Ile Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu Ile Phe Gln Gln Val Gln Asn
130 135 140

Gly Asp Ala Asp Ile Lys Val Ser Phe Trp Gln Trp Ala His Glu Asp

145 150 155 160

Gly Trp Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly Ile Leu Gly His Ala Phe Leu

165 170 175

Pro Asn Ser Gly Asn Pro Gly Val Val His Phe Asp Lys Asn Glu His

180 185 190

Trp Ser Ala Ser Asp Thr Gly Tyr Asn Leu Phe Leu Val Ala Thr His

195 200 205

Glu Ile Gly His Ser Leu Gly Leu Gln His Ser Gly Asn Gln Ser Ser

210 215 220

Ile Met Tyr Pro Thr Tyr Trp Tyr His Asp Pro Arg Thr Phe Gln Leu

225 230 235 240

Ser Ala Asp Asp Ile Gln Arg Ile Gln His Leu Tyr Gly Glu Lys Cys

245 250 255

Ser Ser Asp Ile Pro

260

<210> 129

<211> 172

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-26 mature

<400> 129

Thr Ser Ile Ser Pro Gly Arg Cys Lys Trp Asn Lys His Thr Leu Thr

1 5 10 15

Tyr Arg Ile Ile Asn Tyr Pro His Asp Met Lys Pro Ser Ala Val Lys

20 25 30

Asp Ser Ile Tyr Asn Ala Val Ser Ile Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

35 40 45

Ile Phe Gln Gln Val Gln Asn Gly Asp Ala Asp Ile Lys Val Ser Phe

50 55 60

Trp Gln Trp Ala His Glu Asp Gly Trp Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

65 70 75 80

Ile Leu Gly His Ala Phe Leu Pro Asn Ser Gly Asn Pro Gly Val Val

85 90 95

His Phe Asp Lys Asn Glu His Trp Ser Ala Ser Asp Thr Gly Tyr Asn

100 105 110

Leu Phe Leu Val Ala Thr His Glu Ile Gly His Ser Leu Gly Leu Gln

115 120 125

His Ser Gly Asn Gln Ser Ser Ile Met Tyr Pro Thr Tyr Trp Tyr His

130 135 140

Asp Pro Arg Thr Phe Gln Leu Ser Ala Asp Asp Ile Gln Arg Ile Gln

145 150 155 160

His Leu Tyr Gly Glu Lys Cys Ser Ser Asp Ile Pro

165 170

<210> 130

<211> 1825

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-12

<400> 130

agaaaggaac acagtaaact gaattgatcc gtttagaagt ttacaatgaa gtttcttcta 60

atactgctcc tgcaggccac tgcttctgga gctcttcccc tgaacagctc tacaagcctg 120

gaaaaaaata atgtgctatt tggtgaaaga tacttagaaa aattttatgg ccttgagata 180

aacaaacttc cagtgacaaa aatgaaatat agtggaaact taatgaagga aaaaatccaa 240

gaaatgcagc acttcttggg tctgaaagtg accgggcaac tggacacatc taccctggag 300

atgatgcacg cacctcgatg tggagtcccc gatgtccatc atttcaggga aatgccaggg 360

gggcccgtat ggaggaaaca ttatatcacc tacagaatca ataattacac acctgacatg 420

aaccgtgagg atgttgacta cgcaatccgg aaagctttcc aagtatggag taatgttacc 480

cccttgaaat tcagcaagat taacacaggc atggctgaca ttttggtggt ttttgcccgt 540

ggagctcatg gagacttcca tgcttttgat ggcaaaggtg gaatcctagc ccatgctttt 600

ggacctggat ctggcattgg aggggatgca catttcgatg aggacgaatt ctggactaca 660

cattcaggag gcaccaactt gttcctcact gctgttcacg agattggcca ttccttaggt 720

cttggccatt ctagtgatcc aaaggccgta atgttcccca cctacaaata tgttgacatc 780

aacacatttc gcctctctgc tgatgacata cgtggcattc agtccctgta tggagaccca 840

aaagagaacc aacgcttgcc aaatcctgac aattcagaac cagctctctg tgaccccaat 900

ttgagttttg atgctgtcac taccgtggga aataagatct ttttcttcaa agacaggttc 960

ttctggctga aggtttctga gagaccaaag accagtgtta atttaatttc ttccttatgg 1020

ccaaccttgc catctggcat tgaagctgct tatgaaattg aagccagaaa tcaagttttt 1080

ctttttaaag atgacaaata ctggttaatt agcaatttaa gaccagagcc aaattatccc 1140

aagagcatac attcttttgg ttttcctaac tttgtgaaaa aaattgatgc agctgttttt 1200

aacccacgtt tttataggac ctacttcttt gtagataacc agtattggag gtatgatgaa 1260

aggagacaga tgatggaccc tggttatccc aaactgatta ccaagaactt ccaaggaatc 1320

gggcctaaaa ttgatgcagt cttctactct aaaaacaaat actactattt cttccaagga 1380

tctaaccaat ttgaatatga cttcctactc caacgtatca ccaaaacact gaaaagcaat 1440

agctggtttg gttgttagaa atggtgtaat taatggtttt tgttagttca cttcagctta 1500

ataagtattt attgcatatt tgctatgtcc tcagtgtacc actacttaga gatatgtatc 1560

ataaaaataa aatctgtaaa ccataggtaa tgattatata aaatacataa tatttttcaa 1620

ttttgaaaac tctaattgtc cattcttgct tgactctact attaagtttg aaaatagtta 1680

ccttcaaagg ccaagagaat tctatttgaa gcatgctctg taagttgctt cctaacatcc 1740

ttggactgag aaattatact tacttctggc ataactaaaa ttaagtatat atattttggc 1800

tcaaataaaa ttgaaaaaaa aatca 1825

<210> 131

<211> 470

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-12 precursor

<400> 131

Met Lys Phe Leu Leu Ile Leu Leu Leu Gln Ala Thr Ala Ser Gly Ala

1 5 10 15

Leu Pro Leu Asn Ser Ser Thr Ser Leu Glu Lys Asn Asn Val Leu Phe

20 25 30

Gly Glu Arg Tyr Leu Glu Lys Phe Tyr Gly Leu Glu Ile Asn Lys Leu
35 40 45
Pro Val Thr Lys Met Lys Tyr Ser Gly Asn Leu Met Lys Glu Lys Ile
50 55 60
Gln Glu Met Gln His Phe Leu Gly Leu Lys Val Thr Gly Gln Leu Asp

65 70 75 80
Thr Ser Thr Leu Glu Met Met His Ala Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp
85 90 95
Val His His Phe Arg Glu Met Pro Gly Gly Pro Val Trp Arg Lys His
100 105 110
Tyr Ile Thr Tyr Arg Ile Asn Asn Tyr Thr Pro Asp Met Asn Arg Glu
115 120 125
Asp Val Asp Tyr Ala Ile Arg Lys Ala Phe Gln Val Trp Ser Asn Val

130 135 140
Thr Pro Leu Lys Phe Ser Lys Ile Asn Thr Gly Met Ala Asp Ile Leu
145 150 155 160
Val Val Phe Ala Arg Gly Ala His Gly Asp Phe His Ala Phe Asp Gly
165 170 175
Lys Gly Gly Ile Leu Ala His Ala Phe Gly Pro Gly Ser Gly Ile Gly
180 185 190
Gly Asp Ala His Phe Asp Glu Asp Glu Phe Trp Thr Thr His Ser Gly

195 200 205
Gly Thr Asn Leu Phe Leu Thr Ala Val His Glu Ile Gly His Ser Leu
210 215 220
Gly Leu Gly His Ser Ser Asp Pro Lys Ala Val Met Phe Pro Thr Tyr
225 230 235 240
Lys Tyr Val Asp Ile Asn Thr Phe Arg Leu Ser Ala Asp Asp Ile Arg
245 250 255
Gly Ile Gln Ser Leu Tyr Gly Asp Pro Lys Glu Asn Gln Arg Leu Pro

260 265 270
Asn Pro Asp Asn Ser Glu Pro Ala Leu Cys Asp Pro Asn Leu Ser Phe

275 280 285

Asp Ala Val Thr Thr Val Gly Asn Lys Ile Phe Phe Phe Lys Asp Arg

290 295 300

Phe Phe Trp Leu Lys Val Ser Glu Arg Pro Lys Thr Ser Val Asn Leu

305 310 315 320

Ile Ser Ser Leu Trp Pro Thr Leu Pro Ser Gly Ile Glu Ala Ala Tyr

325 330 335

Glu Ile Glu Ala Arg Asn Gln Val Phe Leu Phe Lys Asp Asp Lys Tyr

340 345 350

Trp Leu Ile Ser Asn Leu Arg Pro Glu Pro Asn Tyr Pro Lys Ser Ile

355 360 365

His Ser Phe Gly Phe Pro Asn Phe Val Lys Lys Ile Asp Ala Ala Val

370 375 380

Phe Asn Pro Arg Phe Tyr Arg Thr Tyr Phe Phe Val Asp Asn Gln Tyr

385 390 395 400

Trp Arg Tyr Asp Glu Arg Arg Gln Met Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys

405 410 415

Leu Ile Thr Lys Asn Phe Gln Gly Ile Gly Pro Lys Ile Asp Ala Val

420 425 430

Phe Tyr Ser Lys Asn Lys Tyr Tyr Tyr Phe Phe Gln Gly Ser Asn Gln

435 440 445

Phe Glu Tyr Asp Phe Leu Leu Gln Arg Ile Thr Lys Thr Leu Lys Ser

450 455 460

Asn Ser Trp Phe Gly Cys

465 470

<210> 132

<211> 365

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-12 mature

<400> 132

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

35 40 45
Thr Gly Met Ala Asp Ile Leu Val Val Phe Ala Arg Gly Ala His Gly
50 55 60
Asp Phe His Ala Phe Asp Gly Lys Gly Gly Ile Leu Ala His Ala Phe
65 70 75 80
Gly Pro Gly Ser Gly Ile Gly Gly Asp Ala His Phe Asp Glu Asp Glu
85 90 95
Phe Trp Thr Thr His Ser Gly Gly Thr Asn Leu Phe Leu Thr Ala Val

100 105 110
His Glu Ile Gly His Ser Leu Gly Leu Gly His Ser Ser Asp Pro Lys
115 120 125
Ala Val Met Phe Pro Thr Tyr Lys Tyr Val Asp Ile Asn Thr Phe Arg
130 135 140
Leu Ser Ala Asp Asp Ile Arg Gly Ile Gln Ser Leu Tyr Gly Asp Pro
145 150 155 160
Lys Glu Asn Gln Arg Leu Pro Asn Pro Asp Asn Ser Glu Pro Ala Leu

165 170 175
Cys Asp Pro Asn Leu Ser Phe Asp Ala Val Thr Thr Val Gly Asn Lys
180 185 190
Ile Phe Phe Phe Lys Asp Arg Phe Phe Trp Leu Lys Val Ser Glu Arg
195 200 205
Pro Lys Thr Ser Val Asn Leu Ile Ser Ser Leu Trp Pro Thr Leu Pro
210 215 220
Ser Gly Ile Glu Ala Ala Tyr Glu Ile Glu Ala Arg Asn Gln Val Phe

225 230 235 240
Leu Phe Lys Asp Asp Lys Tyr Trp Leu Ile Ser Asn Leu Arg Pro Glu

245 250 255

Pro Asn Tyr Pro Lys Ser Ile His Ser Phe Gly Phe Pro Asn Phe Val

260 265 270

Lys Lys Ile Asp Ala Ala Val Phe Asn Pro Arg Phe Tyr Arg Thr Tyr

275 280 285

Phe Phe Val Asp Asn Gln Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Arg Arg Gln Met

290 295 300

Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Leu Ile Thr Lys Asn Phe Gln Gly Ile

305 310 315 320

Gly Pro Lys Ile Asp Ala Val Phe Tyr Ser Lys Asn Lys Tyr Tyr Tyr

325 330 335

Phe Phe Gln Gly Ser Asn Gln Phe Glu Tyr Asp Phe Leu Leu Gln Arg

340 345 350

Ile Thr Lys Thr Leu Lys Ser Asn Ser Trp Phe Gly Cys

355 360 365

<210> 133

<211> 3558

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-14

<400> 133

cagaccccag ttcgccgact aagcagaaga aagatcaaaa accggaaaag aggagaagag 60

caaacaggca ctttgaggaa caatcccctt taactccaag ccgacagcgg tctaggaatt 120

caagttcagt gcctaccgaa gacaaaggcg ccccgaggga gtggcggtgc gaccccaggg 180

cgtgggcccg gccgcggagc ccacactgcc cggctgaccc ggtggtctcg gaccatgtct 240

cccgccccaa gacccccccg ttgtctcctg ctcccccctgc tcacgctcgg caccgcgctc 300

gcctccctcg gctcggccca aagcagcagc ttcagccccg aagcctggct acagcaatat 360

ggctacctgc ctcccgggga cctacgtacc cacacacagc gctcacccca gtcactctca 420

gcggccatcg ctgccatgca gaagttttac ggcttgcaag taacaggcaa agctgatgca 480

gacaccatga aggccatgag gcgcccccga tgtggtgttc cagacaagtt tggggctgag 540

atcaaggcca atgttcgaag gaagcgctac gccatccagg gtctcaaatg gcaacataat 600

gaaatcactt tctgcatcca gaattacacc cccaaggtgg gcgagtatgc cacatacgag 660

gccattcgca aggcgttccg cgtgtgggag agtgccacac cactgcgctt ccgcgaggtg 720

ccctatgcct acatccgtga gggccatgag aagcaggccg acatcatgat cttctttgcc 780

gagggcttcc atggcgacag cacgcccttc gatggtgagg gcggcttcct ggcccatgcc 840

tacttcccag gccccaacat tggaggagac acccactttg actctgccga gccttggact 900

gtcaggaatg aggatctgaa tggaaatgac atcttcctgg tggctgtgca cgagctgggc 960

catgccctgg ggctcgagca ttccagtgac ccctcggcca tcatggcacc cttttaccag 1020

tggatggaca cggagaattt tgtgctgccc gatgatgacc gccggggcat ccagcaactt 1080

tatgggggtg agtcagggtt ccccaccaag atgccccctc aacccaggac tacctcccgg 1140

ccttctgttc ctgataaacc caaaaacccc acctatgggc ccaacatctg tgacgggaac 1200

tttgacaccg tggccatgct ccgaggggag atgtttgtct tcaaggagcg ctggttctgg 1260

cgggtgagga ataaccaagt gatggatgga tacccaatgc ccattggcca gttctggcgg 1320

ggcctgcctg cgtccatcaa cactgcctac gagaggaagg atggcaaatt cgtcttcttc 1380

aaaggagaca agcattgggt gtttgatgag gcgtccctgg aacctggcta ccccaagcac 1440

attaaggagc tgggccgagg gctgcctacc gacaagattg atgctgctct cttctggatg 1500

cccaatggaa agacctactt cttccgtgga aacaagtact accgtttcaa cgaagagctc 1560

agggcagtgg atagcgagta ccccaagaac atcaaagtct gggaagggat ccctgagtct 1620

cccagagggt cattcatggg cagcgatgaa gtcttcactt acttctacaa ggggaacaaa 1680

tactggaaat tcaacaacca gaagctgaag gtagaaccgg gctaccccaa gtcagccctg 1740

agggactgga tgggctgccc atcgggaggc cggccggatg aggggactga ggaggagacg 1800

gaggtgatca tcattgaggt ggacgaggag ggcggcgggg cggtgagcgc ggctgccgtg 1860

gtgctgcccg tgctgctgct gctcctggtg ctggcggtgg gccttgcagt cttcttcttc 1920

agacgccatg ggacccccag gcgactgctc tactgccagc gttccctgct ggacaaggtc 1980

tgacgcccac cgccggcccg cccactccta ccacaaggac tttgcctctg aaggccagtg 2040

gcagcaggtg gtggtgggtg ggctgctccc atcgtcccga gccccctccc cgcagcctcc 2100

ttgcttctct ctgtcccctg gctggcctcc ttcaccctga ccgcctccct ccctcctgcc 2160

ccggcattgc atcttcccta gataggtccc ctgagggctg agtgggaggg cggccctttc 2220

cagcctctgc ccctcagggg aaccctgtag ctttgtgtct gtccagcccc atctgaatgt 2280

gttgggggct ctgcacttga aggcaggacc ctcagacctc gctggtaaag gtcaaatggg 2340

gtcatctgct ccttttccat cccctgacat accttaacct ctgaactctg acctcaggag 2400

gctctgggca ctccagccct gaaagcccca ggtgtaccca attggcagcc tctcactact 2460

ctttctggct aaaaggaatc taatcttgtt gagggtagag accctgagac agtgtgaggg 2520

ggtggggact gccaagccac cctaagacct tgggaggaaa actcagagag ggtcttcgtt 2580

gctcagtcag tcaagttcct cggagatctg cctctgcctc acctacccca gggaacttcc 2640

aaggaaggag cctgagccac tggggactaa gtgggcagaa gaaacccttg gcagccctgt 2700

gcctctcgaa tgttagcctt ggatggggct ttcacagtta gaagagctga aaccaggggt 2760

gcagctgtca ggtagggtgg ggccggtggg agaggcccgg gtcagagccc tgggggtgag 2820

cctgaaggcc acagagaaag aaccttgccc aaactcaggc agctggggct gaggcccaaa 2880

ggcagaacag ccagaggggg caggagggga ccaaaaagga aaatgaggac gtgcagcagc 2940

attggaaggc tggggccggg caggccaggc caagccaagc agggggccac agggtgggct 3000

gtggagctct caggaagggc cctgaggaag gcacacttgc tcctgttggt ccctgtcctt 3060

gctgcccagg cagcgtggag gggaagggta gggcagccag agaaaggagc agagaaggca 3120

cacaaacgag gaatgagggg cttcacgaga ggccacaggg cctggctggc cacgctgtcc 3180

cggcctgctc accatctcag tgaggggcag gagctggggc tcgcttaggc tgggtccacg 3240

cttccctggt gccagcaccc ctcaagcctg tctcaccagt ggcctgccct ctcgctcccc 3300

cacccagccc acccattgaa gtctccttgg gccaccaaag gtggtggcca tggtaccggg 3360

gacttgggag agtgagaccc agtggaggga gcaagaggag agggatgtcg ggggggtggg 3420

gcacggggta ggggaaatgg ggtgaacggt gctggcagtt cggctagatt tctgtcttgt 3480

ttgttttttt gttttgttta atgtatattt ttattataat tattatatat gaattccaaa 3540

aaaaaaaaaa aaaaaaaa 3558

<210> 134

<211> 582

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-14 precursor

<400> 134

Met Ser Pro Ala Pro Arg Pro Pro Arg Cys Leu Leu Leu Pro Leu Leu
1 5 10 15

Thr Leu Gly Thr Ala Leu Ala Ser Leu Gly Ser Ala Gln Ser Ser Ser
20 25 30

Phe Ser Pro Glu Ala Trp Leu Gln Gln Tyr Gly Tyr Leu Pro Pro Gly
35 40 45

Asp Leu Arg Thr His Thr Gln Arg Ser Pro Gln Ser Leu Ser Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Ala Met Gln Lys Phe Tyr Gly Leu Gln Val Thr Gly Lys Ala
65 70 75 80
Asp Ala Asp Thr Met Lys Ala Met Arg Arg Pro Arg Cys Gly Val Pro
85 90 95
Asp Lys Phe Gly Ala Glu Ile Lys Ala Asn Val Arg Arg Lys Arg Tyr
100 105 110
Ala Ile Gln Gly Leu Lys Trp Gln His Asn Glu Ile Thr Phe Cys Ile
115 120 125

Gln Asn Tyr Thr Pro Lys Val Gly Glu Tyr Ala Thr Tyr Glu Ala Ile
130 135 140
Arg Lys Ala Phe Arg Val Trp Glu Ser Ala Thr Pro Leu Arg Phe Arg
145 150 155 160
Glu Val Pro Tyr Ala Tyr Ile Arg Glu Gly His Glu Lys Gln Ala Asp
165 170 175
Ile Met Ile Phe Phe Ala Glu Gly Phe His Gly Asp Ser Thr Pro Phe
180 185 190

Asp Gly Glu Gly Gly Phe Leu Ala His Ala Tyr Phe Pro Gly Pro Asn
195 200 205
Ile Gly Gly Asp Thr His Phe Asp Ser Ala Glu Pro Trp Thr Val Arg
210 215 220
Asn Glu Asp Leu Asn Gly Asn Asp Ile Phe Leu Val Ala Val His Glu
225 230 235 240
Leu Gly His Ala Leu Gly Leu Glu His Ser Ser Asp Pro Ser Ala Ile
245 250 255

Met Ala Pro Phe Tyr Gln Trp Met Asp Thr Glu Asn Phe Val Leu Pro
260 265 270
Asp Asp Asp Arg Arg Gly Ile Gln Gln Leu Tyr Gly Gly Glu Ser Gly
275 280 285
Phe Pro Thr Lys Met Pro Pro Gln Pro Arg Thr Thr Ser Arg Pro Ser

290 295 300

Val Pro Asp Lys Pro Lys Asn Pro Thr Tyr Gly Pro Asn Ile Cys Asp

305 310 315 320

Gly Asn Phe Asp Thr Val Ala Met Leu Arg Gly Glu Met Phe Val Phe

325 330 335

Lys Glu Arg Trp Phe Trp Arg Val Arg Asn Asn Gln Val Met Asp Gly

340 345 350

Tyr Pro Met Pro Ile Gly Gln Phe Trp Arg Gly Leu Pro Ala Ser Ile

355 360 365

Asn Thr Ala Tyr Glu Arg Lys Asp Gly Lys Phe Val Phe Phe Lys Gly

370 375 380

Asp Lys His Trp Val Phe Asp Glu Ala Ser Leu Glu Pro Gly Tyr Pro

385 390 395 400

Lys His Ile Lys Glu Leu Gly Arg Gly Leu Pro Thr Asp Lys Ile Asp

405 410 415

Ala Ala Leu Phe Trp Met Pro Asn Gly Lys Thr Tyr Phe Phe Arg Gly

420 425 430

Asn Lys Tyr Tyr Arg Phe Asn Glu Glu Leu Arg Ala Val Asp Ser Glu

435 440 445

Tyr Pro Lys Asn Ile Lys Val Trp Glu Gly Ile Pro Glu Ser Pro Arg

450 455 460

Gly Ser Phe Met Gly Ser Asp Glu Val Phe Thr Tyr Phe Tyr Lys Gly

465 470 475 480

Asn Lys Tyr Trp Lys Phe Asn Asn Gln Lys Leu Lys Val Glu Pro Gly

485 490 495

Tyr Pro Lys Ser Ala Leu Arg Asp Trp Met Gly Cys Pro Ser Gly Gly

500 505 510

Arg Pro Asp Glu Gly Thr Glu Glu Glu Thr Glu Val Ile Ile Ile Glu

515 520 525

Val Asp Glu Glu Gly Gly Gly Ala Val Ser Ala Ala Ala Val Val Leu

530 535 540

Pro Val Leu Leu Leu Leu Leu Val Leu Ala Val Gly Leu Ala Val Phe
545 550 555 560
Phe Phe Arg Arg His Gly Thr Pro Arg Arg Leu Leu Tyr Cys Gln Arg
565 570 575

Ser Leu Leu Asp Lys Val
580

<210> 135
<211> 471
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> MMP-14 mature
<400> 135
Tyr Ala Ile Gln Gly Leu Lys Trp Gln His Asn Glu Ile Thr Phe Cys
1 5 10 15
Ile Gln Asn Tyr Thr Pro Lys Val Gly Glu Tyr Ala Thr Tyr Glu Ala
20 25 30
Ile Arg Lys Ala Phe Arg Val Trp Glu Ser Ala Thr Pro Leu Arg Phe
35 40 45

Arg Glu Val Pro Tyr Ala Tyr Ile Arg Glu Gly His Glu Lys Gln Ala
50 55 60
Asp Ile Met Ile Phe Phe Ala Glu Gly Phe His Gly Asp Ser Thr Pro
65 70 75 80
Phe Asp Gly Glu Gly Gly Phe Leu Ala His Ala Tyr Phe Pro Gly Pro
85 90 95
Asn Ile Gly Gly Asp Thr His Phe Asp Ser Ala Glu Pro Trp Thr Val
100 105 110

Arg Asn Glu Asp Leu Asn Gly Asn Asp Ile Phe Leu Val Ala Val His
115 120 125
Glu Leu Gly His Ala Leu Gly Leu Glu His Ser Ser Asp Pro Ser Ala
130 135 140
Ile Met Ala Pro Phe Tyr Gln Trp Met Asp Thr Glu Asn Phe Val Leu

145 150 155 160

Pro Asp Asp Asp Arg Arg Gly Ile Gln Gln Leu Tyr Gly Gly Glu Ser

165 170 175

Gly Phe Pro Thr Lys Met Pro Pro Gln Pro Arg Thr Thr Ser Arg Pro

180 185 190

Ser Val Pro Asp Lys Pro Lys Asn Pro Thr Tyr Gly Pro Asn Ile Cys

195 200 205

Asp Gly Asn Phe Asp Thr Val Ala Met Leu Arg Gly Glu Met Phe Val

210 215 220

Phe Lys Glu Arg Trp Phe Trp Arg Val Arg Asn Asn Gln Val Met Asp

225 230 235 240

Gly Tyr Pro Met Pro Ile Gly Gln Phe Trp Arg Gly Leu Pro Ala Ser

245 250 255

Ile Asn Thr Ala Tyr Glu Arg Lys Asp Gly Lys Phe Val Phe Phe Lys

260 265 270

Gly Asp Lys His Trp Val Phe Asp Glu Ala Ser Leu Glu Pro Gly Tyr

275 280 285

Pro Lys His Ile Lys Glu Leu Gly Arg Gly Leu Pro Thr Asp Lys Ile

290 295 300

Asp Ala Ala Leu Phe Trp Met Pro Asn Gly Lys Thr Tyr Phe Phe Arg

305 310 315 320

Gly Asn Lys Tyr Tyr Arg Phe Asn Glu Glu Leu Arg Ala Val Asp Ser

325 330 335

Glu Tyr Pro Lys Asn Ile Lys Val Trp Glu Gly Ile Pro Glu Ser Pro

340 345 350

Arg Gly Ser Phe Met Gly Ser Asp Glu Val Phe Thr Tyr Phe Tyr Lys

355 360 365

Gly Asn Lys Tyr Trp Lys Phe Asn Asn Gln Lys Leu Lys Val Glu Pro

370 375 380

Gly Tyr Pro Lys Ser Ala Leu Arg Asp Trp Met Gly Cys Pro Ser Gly

385 390 395 400

Gly Arg Pro Asp Glu Gly Thr Glu Glu Glu Thr Glu Val Ile Ile Ile
405 410 415
Glu Val Asp Glu Glu Gly Gly Gly Ala Val Ser Ala Ala Ala Val Val
420 425 430

Leu Pro Val Leu Leu Leu Leu Leu Val Leu Ala Val Gly Leu Ala Val
435 440 445
Phe Phe Phe Arg Arg His Gly Thr Pro Arg Arg Leu Leu Tyr Cys Gln
450 455 460
Arg Ser Leu Leu Asp Lys Val
465 470

<210> 136

<211> 4456

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-15

<400> 136

acgactcttt gatccctccc ctaagacctc cttcccgtcc gcctaggcct cggtatcccc 60
caccaggtat gagaaggagg agtcttcatt cttcccaggc ggggagacca cgccttccct 120

gcctcctccc tccgcggggg gtcgcgttgg aggtcacccc cgccccctag gcgctgggtt 180
gggagtgacg cggggtgggc tggagaggtt tcctgccgtc tgggaagcgt aaacggaccg 240
cccacctgtc gggcctcggc cgcccgcacc tgcttgtgag aagcctgcgg ctggggcacc 300
gcccccggtc cccgcccggg tccgcgcatt gggagcacac tggcccttta agagcgcggc 360
ggccgcggcg cgcggggagg agggctggga gcgcccggag ccgcgctgaa ctcgccgggg 420
acgtcgggcg cccgctcctt ggctggctcg cttgctctct cgctcgctct ctcgggtcgg 480
ctccctgcgc ctcctcccgg gactgcttgg ggacccgggc ccggtcgggc gcggcggcga 540
gcagaatccc cgtgcaggag gcgcgcgctc cgggcagcgc ccggccccgg gcatggacag 600

agggagctgg gcgcgcaggg agcgccgcgg gaccgggcgg ccggagcgct gagccagaca 660
aaggctccgg agttgcgctt gctctcggga gccgggcccc aggcgctggg cgccgaggct 720
gcggaacctc gccgggggca gctccggtcg gccccctttc ccgccggctg gttccgagct 780
cccggacctg ccctgcccgc ttctcctcgg gcttgggaat ttgccgaggc gacctaggcg 840
gctccggcgg ggaccgggag cccgaggtcc gcggcgcgcc tgccgggcca ggagccaggg 900

agcgtcgcaa gtttccaagg cgcgtgcgag gatccggcgt gcagtgttcc gagctgggct 960

gggcgccgag agcatgggca gcgacccgag cgcgcccgga cggccgggct ggacgggcag 1020

cctcctcggc gaccgggagg aggcggcgcg gccgcgactg ctgccgctgc tcctggtgct 1080

tctgggctgc ctgggccttg gcgtagcggc cgaagacgcg gaggtccatg ccgagaactg 1140

gctgcggctt tatggctacc tgcctcagcc cagccgccat atgtccacca tgcgttccgc 1200

ccagatcttg gcctcggccc ttgcagagat gcagcgcttc tacgggatcc cagtcaccgg 1260

tgtgctcgac gaagagacca aggagtggat gaagcggccc cgctgtgggg tgccagacca 1320

gttcggggta cgagtgaaag ccaacctgcg gcggcgtcgg aagcgctacg ccctcaccgg 1380

gaggaagtgg aacaaccacc atctgacctt tagcatccag aactacacgg agaagttggg 1440

ctggtaccac tcgatggagg cggtgcgcag ggccttccgc gtgtgggagc aggccacgcc 1500

cctggtcttc caggaggtgc cctatgagga catccggctg cggcgacaga aggaggccga 1560

catcatggta ctctttgcct ctggcttcca cggcgacagc tcgccgtttg atggcaccgg 1620

tggctttctg gcccacgcct atttccctgg ccccggccta ggcggggaca cccattttga 1680

cgcagatgag ccctggacct tctccagcac tgacctgcat ggaaacaacc tcttcctggt 1740

ggcagtgcat gagctgggcc acgcgctggg gctggagcac tccagcaacc ccaatgccat 1800

catggcgccg ttctaccagt ggaaggacgt tgacaacttc aagctgcccg aggacgatct 1860

ccgtggcatc cagcagctct acggtacccc agacggtcag ccacagccta cccagcctct 1920

ccccactgtg acgccacggc ggccaggccg gcctgaccac cggccgcccc ggcctcccca 1980

gccaccaccc ccaggtggga agccagagcg gcccccaaag ccgggccccc cagtccagcc 2040

ccgagccaca gagcggcccg accagtatgg ccccaacatc tgcgacgggg actttgacac 2100

agtggccatg cttcgcgggg agatgttcgt gttcaagggc cgctggttct ggcgagtccg 2160

gcacaaccgc gtcctggaca actatcccat gcccatcggg cacttctggc gtggtctgcc 2220

cggtgacatc agtgctgcct acgagcgcca agacggtcgt tttgtctttt tcaaaggtga 2280

ccgctactgg ctctttcgag aagcgaacct ggagcccggc tacccacagc cgctgaccag 2340

ctatggcctg ggcatcccct atgaccgcat tgacacggcc atctggtggg agcccacagg 2400

ccacaccttc ttcttccaag aggacaggta ctggcgcttc aacgaggaga cacagcgtgg 2460

agaccctggg taccccaagc ccatcagtgt ctggcagggg atccctgcct cccctaaagg 2520

ggccttcctg agcaatgacg cagcctacac ctacttctac aagggcacca aatactggaa 2580

attcgacaat gagcgcctgc ggatggagcc cggctacccc aagtccatcc tgcgggactt 2640

catgggctgc caggagcacg tggagccagg cccccgatgg cccgacgtgg cccggccgcc 2700

cttcaacccc cacgggggtg cagagcccgg ggcggacagc gcagagggcg acgtggggga 2760

tggggatggg gactttgggg ccggggtcaa caaggacggg ggcagccgcg tggtggtgca 2820

gatggaggag gtggcacgga cggtgaacgt ggtgatggtg ctggtgccac tgctgctgct 2880

gctctgcgtc ctgggcctca cctacgcgct ggtgcagatg cagcgcaagg gtgcgccacg 2940

tgtcctgctt tactgcaagc gctcgctgca ggagtgggtc tgaccaccca gcgctcctgc 3000

taacggtgct caggggggcgc ctgtggttct gagatggctc ccaggggctc cctccgcccc 3060

caggtagggg cccctctcag ccctcacaca ccctgtctgc cccgccctca ttatttatgt 3120

ccaggtgttt gttttgtttt gtttttggca ccttacttga ccatttgttt ctgtttcccc 3180

gactggggca gggtgtttag aattttctaa atgtagttct gctccagaca gggaattagg 3240

cccccatcat cctctggctt ggccacagcc aggggagcag aggggcagag gcccacattg 3300

gaagagcagc acctcctcag cctgaacccc agggctgtaa ctgccaggct ctctttgccc 3360

agttggagac tgtctggccc ccctggtccc ctccttccca agtgagtctc tctgggcctt 3420

aggaagagcc ttccacccag gggcagcccc aggccaaagg ggacctggaa gggaggtggg 3480

ccgtggccct tgagtcccca ttgaggcttg gttccttccc aatccagtgg acttcgcagt 3540

ccacttctga cagcctcagt gaccctggct ccttgtgcca gagaacccag cccacccccg 3600

gcagcagccc ccagctccca cctccccttg ggcccacacc tccttccctc tctggagaaa 3660

gggccctggg cctgcctcac cacggaccaa agggagtctg ccagggcccc tctccccagg 3720

gaagcagcag cctcgccccct ggcagagatg cctccctgag ctagaaccct ctgttccttc 3780

cctgtgcctc ctccctccct ctccgactca caccactagc ctcaggggtc tgagctccag 3840

ctcctttggg cttcagctgc cagtgtcctg agccccaggg agagggggct ggtgggtgcc 3900

taggcctggg cagtggatgg ccgtgaatgg gtgcccacag tgtcaggcac tgggcatgag 3960

gggttcctcc cctccagctc cctgtgcccc cagggtcctg ggaggagaga cactggtggg 4020

gataggccag ccgcgcatca gactgtgaac cccacgaagg agcccattgt ggcctaagag 4080

gctgccctcc tgtgctcagc cctgaggaca gatgcctcct tcctcttttc cttcccaaag 4140

caagcaagag gccgtggctg ctgtgggaaa tggtactgta cagctggctc tacttcccca 4200

tggccctgag cgagtggagt ctgccaccca ggatccccaa ggcacttgag ggggaaggat 4260

tctgctggcc tctgcgagtg gtttcttgtg cactggcacc aagtgcgggt ccggcagctt 4320

ctgccccctg cagaaccgga gagccagcta aggggtgggg ctgcgggggt tccgtgtcca 4380

cccccataca tttatttctg taaataatgt gcactgaata aattgtacag ccggcaaaaa 4440

aaaaaaaaaa aaaaaa 4456

<210> 137

<211> 669

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-15 precursor

<400> 137

Met Gly Ser Asp Pro Ser Ala Pro Gly Arg Pro Gly Trp Thr Gly Ser
1 5 10 15

Leu Leu Gly Asp Arg Glu Glu Ala Ala Arg Pro Arg Leu Leu Pro Leu
20 25 30

Leu Leu Val Leu Leu Gly Cys Leu Gly Leu Gly Val Ala Ala Glu Asp
35 40 45

Ala Glu Val His Ala Glu Asn Trp Leu Arg Leu Tyr Gly Tyr Leu Pro
50 55 60

Gln Pro Ser Arg His Met Ser Thr Met Arg Ser Ala Gln Ile Leu Ala
65 70 75 80

Ser Ala Leu Ala Glu Met Gln Arg Phe Tyr Gly Ile Pro Val Thr Gly
85 90 95

Val Leu Asp Glu Glu Thr Lys Glu Trp Met Lys Arg Pro Arg Cys Gly
100 105 110

Val Pro Asp Gln Phe Gly Val Arg Val Lys Ala Asn Leu Arg Arg Arg
115 120 125

Arg Lys Arg Tyr Ala Leu Thr Gly Arg Lys Trp Asn Asn His His Leu
130 135 140

Thr Phe Ser Ile Gln Asn Tyr Thr Glu Lys Leu Gly Trp Tyr His Ser
145 150 155 160

Met Glu Ala Val Arg Arg Ala Phe Arg Val Trp Glu Gln Ala Thr Pro
165 170 175

Leu Val Phe Gln Glu Val Pro Tyr Glu Asp Ile Arg Leu Arg Arg Gln
180 185 190

Lys Glu Ala Asp Ile Met Val Leu Phe Ala Ser Gly Phe His Gly Asp
195 200 205

Ser Ser Pro Phe Asp Gly Thr Gly Gly Phe Leu Ala His Ala Tyr Phe

210 215 220

Pro Gly Pro Gly Leu Gly Gly Asp Thr His Phe Asp Ala Asp Glu Pro

225 230 235 240

Trp Thr Phe Ser Ser Thr Asp Leu His Gly Asn Asn Leu Phe Leu Val

245 250 255

Ala Val His Glu Leu Gly His Ala Leu Gly Leu Glu His Ser Ser Asn

260 265 270

Pro Asn Ala Ile Met Ala Pro Phe Tyr Gln Trp Lys Asp Val Asp Asn

275 280 285

Phe Lys Leu Pro Glu Asp Asp Leu Arg Gly Ile Gln Gln Leu Tyr Gly

290 295 300

Thr Pro Asp Gly Gln Pro Gln Pro Thr Gln Pro Leu Pro Thr Val Thr

305 310 315 320

Pro Arg Arg Pro Gly Arg Pro Asp His Arg Pro Pro Arg Pro Pro Gln

325 330 335

Pro Pro Pro Pro Gly Gly Lys Pro Glu Arg Pro Pro Lys Pro Gly Pro

340 345 350

Pro Val Gln Pro Arg Ala Thr Glu Arg Pro Asp Gln Tyr Gly Pro Asn

355 360 365

Ile Cys Asp Gly Asp Phe Asp Thr Val Ala Met Leu Arg Gly Glu Met

370 375 380

Phe Val Phe Lys Gly Arg Trp Phe Trp Arg Val Arg His Asn Arg Val

385 390 395 400

Leu Asp Asn Tyr Pro Met Pro Ile Gly His Phe Trp Arg Gly Leu Pro

405 410 415

Gly Asp Ile Ser Ala Ala Tyr Glu Arg Gln Asp Gly Arg Phe Val Phe

420 425 430

Phe Lys Gly Asp Arg Tyr Trp Leu Phe Arg Glu Ala Asn Leu Glu Pro

435 440 445

Gly Tyr Pro Gln Pro Leu Thr Ser Tyr Gly Leu Gly Ile Pro Tyr Asp

450 455 460

Arg Ile Asp Thr Ala Ile Trp Trp Glu Pro Thr Gly His Thr Phe Phe
465 470 475 480
Phe Gln Glu Asp Arg Tyr Trp Arg Phe Asn Glu Glu Thr Gln Arg Gly
485 490 495

Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Pro Ile Ser Val Trp Gln Gly Ile Pro Ala
500 505 510
Ser Pro Lys Gly Ala Phe Leu Ser Asn Asp Ala Ala Tyr Thr Tyr Phe
515 520 525
Tyr Lys Gly Thr Lys Tyr Trp Lys Phe Asp Asn Glu Arg Leu Arg Met
530 535 540
Glu Pro Gly Tyr Pro Lys Ser Ile Leu Arg Asp Phe Met Gly Cys Gln
545 550 555 560

Glu His Val Glu Pro Gly Pro Arg Trp Pro Asp Val Ala Arg Pro Pro
565 570 575
Phe Asn Pro His Gly Gly Ala Glu Pro Gly Ala Asp Ser Ala Glu Gly
580 585 590
Asp Val Gly Asp Gly Asp Gly Asp Phe Gly Ala Gly Val Asn Lys Asp
595 600 605
Gly Gly Ser Arg Val Val Val Gln Met Glu Glu Val Ala Arg Thr Val
610 615 620

Asn Val Val Met Val Leu Val Pro Leu Leu Leu Leu Leu Cys Val Leu
625 630 635 640
Gly Leu Thr Tyr Ala Leu Val Gln Met Gln Arg Lys Gly Ala Pro Arg
645 650 655
Val Leu Leu Tyr Cys Lys Arg Ser Leu Gln Glu Trp Val
660 665

<210> 138
<211> 529
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> MMP-15 mature

<400> 138

Tyr Ala Leu Thr Gly Arg Lys Trp Asn Asn His His Leu Thr Phe Ser

1 5 10 15

Ile Gln Asn Tyr Thr Glu Lys Leu Gly Trp Tyr His Ser Met Glu Ala

20 25 30

Val Arg Arg Ala Phe Arg Val Trp Glu Gln Ala Thr Pro Leu Val Phe

35 40 45

Gln Glu Val Pro Tyr Glu Asp Ile Arg Leu Arg Arg Gln Lys Glu Ala

50 55 60

Asp Ile Met Val Leu Phe Ala Ser Gly Phe His Gly Asp Ser Ser Pro

65 70 75 80

Phe Asp Gly Thr Gly Gly Phe Leu Ala His Ala Tyr Phe Pro Gly Pro

85 90 95

Gly Leu Gly Gly Asp Thr His Phe Asp Ala Asp Glu Pro Trp Thr Phe

100 105 110

Ser Ser Thr Asp Leu His Gly Asn Asn Leu Phe Leu Val Ala Val His

115 120 125

Glu Leu Gly His Ala Leu Gly Leu Glu His Ser Ser Asn Pro Asn Ala

130 135 140

Ile Met Ala Pro Phe Tyr Gln Trp Lys Asp Val Asp Asn Phe Lys Leu

145 150 155 160

Pro Glu Asp Asp Leu Arg Gly Ile Gln Gln Leu Tyr Gly Thr Pro Asp

165 170 175

Gly Gln Pro Gln Pro Thr Gln Pro Leu Pro Thr Val Thr Pro Arg Arg

180 185 190

Pro Gly Arg Pro Asp His Arg Pro Pro Arg Pro Pro Gln Pro Pro Pro

195 200 205

Pro Gly Gly Lys Pro Glu Arg Pro Pro Lys Pro Gly Pro Pro Val Gln

210 215 220

Pro Arg Ala Thr Glu Arg Pro Asp Gln Tyr Gly Pro Asn Ile Cys Asp

225 230 235 240

Gly Asp Phe Asp Thr Val Ala Met Leu Arg Gly Glu Met Phe Val Phe
245 250 255
Lys Gly Arg Trp Phe Trp Arg Val Arg His Asn Arg Val Leu Asp Asn

260 265 270
Tyr Pro Met Pro Ile Gly His Phe Trp Arg Gly Leu Pro Gly Asp Ile
275 280 285
Ser Ala Ala Tyr Glu Arg Gln Asp Gly Arg Phe Val Phe Phe Lys Gly
290 295 300
Asp Arg Tyr Trp Leu Phe Arg Glu Ala Asn Leu Glu Pro Gly Tyr Pro
305 310 315 320
Gln Pro Leu Thr Ser Tyr Gly Leu Gly Ile Pro Tyr Asp Arg Ile Asp

325 330 335
Thr Ala Ile Trp Trp Glu Pro Thr Gly His Thr Phe Phe Phe Gln Glu
340 345 350
Asp Arg Tyr Trp Arg Phe Asn Glu Glu Thr Gln Arg Gly Asp Pro Gly
355 360 365
Tyr Pro Lys Pro Ile Ser Val Trp Gln Gly Ile Pro Ala Ser Pro Lys
370 375 380
Gly Ala Phe Leu Ser Asn Asp Ala Ala Tyr Thr Tyr Phe Tyr Lys Gly

385 390 395 400
Thr Lys Tyr Trp Lys Phe Asp Asn Glu Arg Leu Arg Met Glu Pro Gly
405 410 415
Tyr Pro Lys Ser Ile Leu Arg Asp Phe Met Gly Cys Gln Glu His Val
420 425 430
Glu Pro Gly Pro Arg Trp Pro Asp Val Ala Arg Pro Pro Phe Asn Pro
435 440 445
His Gly Gly Ala Glu Pro Gly Ala Asp Ser Ala Glu Gly Asp Val Gly

450 455 460
Asp Gly Asp Gly Asp Phe Gly Ala Gly Val Asn Lys Asp Gly Gly Ser
465 470 475 480
Arg Val Val Val Gln Met Glu Glu Val Ala Arg Thr Val Asn Val Val

485 490 495

Met Val Leu Val Pro Leu Leu Leu Leu Leu Cys Val Leu Gly Leu Thr

500 505 510

Tyr Ala Leu Val Gln Met Gln Arg Lys Gly Ala Pro Arg Val Leu Leu

515 520 525

Tyr

<210> 139

<211> 6347

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-16

<400> 139

tctttgagcc ggaaccgccg gtgaacttag gcgccacgtt cccggtgact gaccccggag 60

gatggtgaac aggaactact gctgaccctg tcttcgccgc tgcctctcgg gggctgccga 120

gcgcggggcc cctgtctcct ccccttgccc ggctgtgggt gaacctgcag gctccttacc 180

cacccggagg actttttttt gaaaggaaac gagggaggga gggagaggga gagagggaga 240

aaacgaaggg gagctcgtcc atccattgaa gcacagttca ctatgatctt actcacattc 300

agcactggaa gacggttgga tttcgtgcat cattcggggg tgtttttctt gcaaaccttg 360

ctttggattt tatgtgctac agtctgcgga acggagcagt atttcaatgt ggaggtttgg 420

ttacaaaagt acggctacct tccaccgact gaccccagaa tgtcagtgct gcgctctgca 480

gagaccatgc agtctgccct agctgccatg cagcagttct atggcattaa catgacagga 540

aaagtggaca gaaacacaat tgactggatg aagaagcccc gatgcggtgt acctgaccag 600

acaagaggta gctccaaatt tcatattcgt cgaaagcgat atgcattgac aggacagaaa 660

tggcagcaca agcacatcac ttacagtata aagaacgtaa ctccaaaagt aggagaccct 720

gagactcgta aagctattcg ccgtgccttt gatgtgtggc agaatgtaac tcctctgaca 780

tttgaagaag ttccctacag tgaattagaa aatggcaaac gtgatgtgga tataaccatt 840

atttttgcat ctggtttcca tggggacagc tctccctttg atggagaggg aggatttttg 900

gcacatgcct acttccctgg accaggaatt ggaggagata cccattttga ctcagatgag 960

ccatggacac taggaaatcc taatcatgat ggaaatgact tatttcttgt agcagtccat 1020

gaactgggac atgctctggg attggagcat tccaatgacc ccactgccat catggctcca 1080

ttttaccagt acatggaaac agacaacttc aaactaccta atgatgattt acagggcatc 1140

cagaagatat atggtccacc tgacaagatt cctccaccta caagacctct accgacagtg 1200

cccccacacc gctctattcc tccggctgac ccaaggaaaa atgacaggcc aaaacctcct 1260

cggcctccaa ccggcagacc ctcctatccc ggagccaaac ccaacatctg tgatgggaac 1320

tttaacactc tagctattct tcgtcgtgag atgtttgttt tcaaggacca gtggttttgg 1380

cgagtgagaa acaacagggt gatggatgga tacccaatgc aaattactta cttctggcgg 1440

ggcttgcctc ctagtatcga tgcagtttat gaaaatagcg acgggaattt tgtgttcttt 1500

aaaggtaaca aatattgggt gttcaaggat acaactcttc aacctggtta ccctcatgac 1560

ttgataaccc ttggaagtgg aattcccccc catggtattg attcagccat ttggtgggag 1620

gacgtcggga aaacctattt cttcaaggga gacagatatt ggagatatag tgaagaaatg 1680

aaaacaatgg accctggcta tcccaagcca atcacagtct ggaaagggat ccctgaatct 1740

cctcagggag catttgtaca caaagaaaat ggctttacgt atttctacaa aggaaaggag 1800

tattggaaat tcaacaacca gatactcaag gtagaacctg gatatccaag atccatcctc 1860

aaggatttta tgggctgtga tggaccaaca gacagagtta aagaaggaca cagcccacca 1920

gatgatgtag acattgtcat caaactggac aacacagcca gcactgtgaa agccatagct 1980

attgtcattc cctgcatctt ggccttatgc ctccttgtat tggtttacac tgtgttccag 2040

ttcaagagga aaggaacacc ccgccacata ctgtactgta aacgctctat gcaagagtgg 2100

gtgtgatgta gggtttttc ttctttcttt cttttgcagg agtttgtggt aacttgagat 2160

tcaagacaag agctgttatg ctgtttccta gctaggagca ggcttgtggc agcctgattc 2220

ggggctgacc tttcaaaccc agagggttgc tggtcctgca catgagtgga aatacactca 2280

tggggaagct tccatgatgc acagtatctg ctgttcttca gtcctttgtc tttctttgtc 2340

attcagttct aggcctttcc tctgcacgct caatgcccag taaaatttca ggattaacta 2400

aagaagagga gaaaaagaag aaaagattct tcttaaaagt ttctaatgtt attttccttc 2460

tgaagtctga gcccatttct ggggggagaa aaaaaaagca aatcagaaaa cccacggttt 2520

ttctttttt ctttttttct ttttttcttt ttttgcttta aaacaaaggg aaaaaagagt 2580

ttaaacaaaa aacccacaat tgaacttcca ggaaagtgtg aagacccaaa acagctttgt 2640

ctccaaagaa gatagctctc tgactgcttt ggatagtctc ctacgcacca ttttgtcagg 2700

tgggagattt ggaatacaca tgcaggacgt tagactgttg ggacagccat tttccaacaa 2760

ccaaggggcc aaaatatctg caatatagta acagccttaa taatacatcc atttttcgtt 2820

ttatacagct gttctcagct atgtcctcag tgtttcatcg catttatatt catagctatt 2880

ttcaaacacg acctttttaat tgtttttgaa gtatttctaa acccccttctt tccaccttac 2940

tcctccatca ttgtgataat cttcccaagt tgtattaggc cattgcccca ggccttccat 3000

gggtctgtca ggaatattcg ttacaaagca gagcaagaag cagtatgtct ctgaagtgga 3060

ttacagtggc agttatttta caaggatttg tgacactagt aacatacccg tgtaaccctt 3120

tgagaactat cagaccagct ttcagagtct taggattgtc ggtcttgcga tctgataaat 3180

tatagaactg ggcaatggta aaaacagtca caagttcaag aagttcaggt ttttaaaaca 3240

gatatcctat aatgtcatat aatttttaaa tgatttacaa gactacataa atgtgtttat 3300

aacaaacaga aatgatgtta cttgccaaaa ttttttctggc aaataaaaaa ggtattttat 3360

taagattctc ataaatctga aattttattt gaaaaactga taatagccta agtcttcttt 3420

tctttttttt aggcatactg aatttctgtt ttaaaatcca ttgcatgaaa attcaatttg 3480

ccttggtata tgcagttagc attgccattt taaaaatgaa ttaaaacggt gactctgaag 3540

ttgcatgaat atcctccagt gcattaccta ttgcatgtcc accatagttc tcaaagggtt 3600

agtgtggctt ctggcattta gccgtccatt tgatcactga cagagccaag agaccaccaa 3660

agcatttcat tgttgagtgt aatttgtcct aacagcagta ttgtcatttt catgtgacct 3720

gcagagcagg tttgtatcaa tatttttttc ctagagaaaa gtcagcaact gacagacctc 3780

tttattgatt tttaggagct gcttcttgca gtgaaaggct ttacagccac tgggctgtga 3840

acttattaga gatggtcaga atgaatgcac cccatgagtc agacattggc tttgtgtgaa 3900

agccagcttt gaggggatta gcttttgaaa caatgaacag cttgccttga acttgattat 3960

tgatctattg actgtcatta acaacaactt aaacattgtc ttctgtgaaa attttccttg 4020

aagagtcctg ttctatgtct ttgccctttg acctttaact tgcaaactgg cacaaactga 4080

aggaaatctg gtgttgcttc tccattggat tagttgttct ctaaaaccta gtaagcatga 4140

gctgtttcct tagagtggag agagtggtga tggcagatct gcagatggac actttgctct 4200

ttacatgcac actctgaaaa tgccctatag gtagaagtga attttaattt cattttaata 4260

taatttcaag tctaaattca tcattttagt acaaattaca aaaactatag gaaaaaaaaa 4320

acctcaaata cttgaatggc cagtgtggct tttatataaa gcaggaattt tatactagta 4380

aaaatttctt actcatttgc taatacacat ttccagatga tttttaatga gtgtaggtat 4440

acattcttat ttggaaatgg atagtttggc tgccttgaat ttatatttat actcaacgta 4500

gcatgaaaat tagaatgcct tttggttaaa ctacatgttt atgatttggt tggggaaaat 4560

attttataat tgtgggtggc atgctgcaaa gccttgcaga ttgttatttc ttacaacctg 4620

agcgtatata gtatgagcct aagaaaaaag aagagtaaga aaagaagaat ggctttacag 4680

taaaatatca tacaatgcag acaatatttt aagaggatat tggagattat gtacgcaagg 4740

gccaagaaag caagaaatga gaaccagagt cagccctgta gctttacttc agtgcttcca 4800

ttctagatga tgctgatatt ataaagagtt agtcactgct gctaagcatg gaggactata 4860

tacataagct cgtttataca gtgtttgctt gtgggagggt ttaatccttt tagggccttg 4920

atgtcaagaa aaaaataact ggaaactata ttttgctaaa gatagaaatg aggaactgtg 4980

tcattttggg acatgtgcaa atcattgagg aactccatca ccctgcattg aaaattgatt 5040

ttttttcct ctaaaatgag aaagaaactg aataagcaat ctgttgcctc tttactcatt 5100

catcacaata tcctgattcg tcataaggct atcagtatat aagggctaga aaataatcat 5160

agcattaaga aggaaggagt ctatcattat gcttgaattc tggcaaatgt catgaataag 5220

ggttgggtca tatttacttt aatatgagac aagatttatg tgataagcaa aggcatataa 5280

ggctgctctt ttgaacagaa catttcagtt atcaggctgt actattacaa gagataagaa 5340

gacaataagg acaatgtaat cacaaacagt gggattccat ttgtttattg tacaccagct 5400

actttgtggg tatggttcct gactcctctt ctacatgagg tttgggaaaa aagtctcaaa 5460

ccaaatggaa cagtgaaagg gaaagtaatt catctagcac ataagaatag tgattcaaaa 5520

ccaatgcaga ataaatttcc atgggtcaat aacataaggt gtcagttcag tgttactaga 5580

gatatgcaag gcataaaata ttttcatcac cccatcacta ataacatgaa aagctcagac 5640

ataggatttc ccaaattgaa atgaaaacac attcatgcct gcaaaaataa ttctccttct 5700

gcttcatttc tcattacttt atctaatata aacacaaatg taaacaaggt aatggtcttc 5760

atgtaaaatg accatatagt taagaatttt agtaaaatat tgttgttctg tgtattatta 5820

aacaaatgca atgaagtatt aaaatagctg atcagtttga atttcctgta aagcagtaat 5880

tccgcatcag aattgtagat aaggttgtga atttattgac tcatttcaga acagtgtctg 5940

ttgacatggc agtcagagca ggtgaataca gatgctcttt ctgattgcaa aggttataga 6000

gctaaattag acagcattat gtgatactag caaagacaac ttctgttata aatcagaggg 6060

caaggctttt ctgaatcgat gtgataaatt actaagtaat gattaccaaa aataattact 6120

aagtaataaa agatacagac tggtttactg aaataagcaa gtgttacatt taataattac 6180

ctataatctt tttttgttaa cacataagca agtgttacct ttaataatta cctataatct 6240

ttttttgtta acacataatt tggccatttc atatactgtg tacctatttt cattccctct 6300

ctgtgggtca ttaaaaaaca caatgtggtg gataaaaaaa aaaaaaa 6347

<210> 140

<211> 607

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-16 precursor

<400> 140

Met Ile Leu Leu Thr Phe Ser Thr Gly Arg Arg Leu Asp Phe Val His

1 5 10 15

His Ser Gly Val Phe Phe Leu Gln Thr Leu Leu Trp Ile Leu Cys Ala

20 25 30

Thr Val Cys Gly Thr Glu Gln Tyr Phe Asn Val Glu Val Trp Leu Gln

35 40 45

Lys Tyr Gly Tyr Leu Pro Pro Thr Asp Pro Arg Met Ser Val Leu Arg

50 55 60

Ser Ala Glu Thr Met Gln Ser Ala Leu Ala Ala Met Gln Gln Phe Tyr

65 70 75 80

Gly Ile Asn Met Thr Gly Lys Val Asp Arg Asn Thr Ile Asp Trp Met

85 90 95

Lys Lys Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Gln Thr Arg Gly Ser Ser Lys

100 105 110

Phe His Ile Arg Arg Lys Arg Tyr Ala Leu Thr Gly Gln Lys Trp Gln

115 120 125

His Lys His Ile Thr Tyr Ser Ile Lys Asn Val Thr Pro Lys Val Gly

130 135 140

Asp Pro Glu Thr Arg Lys Ala Ile Arg Arg Ala Phe Asp Val Trp Gln

145 150 155 160

Asn Val Thr Pro Leu Thr Phe Glu Glu Val Pro Tyr Ser Glu Leu Glu

165 170 175

Asn Gly Lys Arg Asp Val Asp Ile Thr Ile Ile Phe Ala Ser Gly Phe

180 185 190

His Gly Asp Ser Ser Pro Phe Asp Gly Glu Gly Gly Phe Leu Ala His

195 200 205

Ala Tyr Phe Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Thr His Phe Asp Ser

210 215 220

Asp Glu Pro Trp Thr Leu Gly Asn Pro Asn His Asp Gly Asn Asp Leu

225 230 235 240

Phe Leu Val Ala Val His Glu Leu Gly His Ala Leu Gly Leu Glu His
245 250 255
Ser Asn Asp Pro Thr Ala Ile Met Ala Pro Phe Tyr Gln Tyr Met Glu

260 265 270
Thr Asp Asn Phe Lys Leu Pro Asn Asp Asp Leu Gln Gly Ile Gln Lys
275 280 285
Ile Tyr Gly Pro Pro Asp Lys Ile Pro Pro Pro Thr Arg Pro Leu Pro
290 295 300
Thr Val Pro Pro His Arg Ser Ile Pro Pro Ala Asp Pro Arg Lys Asn
305 310 315 320
Asp Arg Pro Lys Pro Pro Arg Pro Pro Thr Gly Arg Pro Ser Tyr Pro

325 330 335
Gly Ala Lys Pro Asn Ile Cys Asp Gly Asn Phe Asn Thr Leu Ala Ile
340 345 350
Leu Arg Arg Glu Met Phe Val Phe Lys Asp Gln Trp Phe Trp Arg Val
355 360 365
Arg Asn Asn Arg Val Met Asp Gly Tyr Pro Met Gln Ile Thr Tyr Phe
370 375 380
Trp Arg Gly Leu Pro Pro Ser Ile Asp Ala Val Tyr Glu Asn Ser Asp

385 390 395 400
Gly Asn Phe Val Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Val Phe Lys Asp
405 410 415
Thr Thr Leu Gln Pro Gly Tyr Pro His Asp Leu Ile Thr Leu Gly Ser
420 425 430
Gly Ile Pro Pro His Gly Ile Asp Ser Ala Ile Trp Trp Glu Asp Val
435 440 445
Gly Lys Thr Tyr Phe Phe Lys Gly Asp Arg Tyr Trp Arg Tyr Ser Glu

450 455 460
Glu Met Lys Thr Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Pro Ile Thr Val Trp
465 470 475 480
Lys Gly Ile Pro Glu Ser Pro Gln Gly Ala Phe Val His Lys Glu Asn

485 490 495

Gly Phe Thr Tyr Phe Tyr Lys Gly Lys Glu Tyr Trp Lys Phe Asn Asn

500 505 510

Gln Ile Leu Lys Val Glu Pro Gly Tyr Pro Arg Ser Ile Leu Lys Asp

515 520 525

Phe Met Gly Cys Asp Gly Pro Thr Asp Arg Val Lys Glu Gly His Ser

530 535 540

Pro Pro Asp Asp Val Asp Ile Val Ile Lys Leu Asp Asn Thr Ala Ser

545 550 555 560

Thr Val Lys Ala Ile Ala Ile Val Ile Pro Cys Ile Leu Ala Leu Cys

565 570 575

Leu Leu Val Leu Val Tyr Thr Val Phe Gln Phe Lys Arg Lys Gly Thr

580 585 590

Pro Arg His Ile Leu Tyr Cys Lys Arg Ser Met Gln Glu Trp Val

595 600 605

<210> 141

<211> 481

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-16 mature

<400> 141

Tyr Ala Leu Thr Gly Gln Lys Trp Gln His Lys His Ile Thr Tyr Ser

1 5 10 15

Ile Lys Asn Val Thr Pro Lys Val Gly Asp Pro Glu Thr Arg Lys Ala

20 25 30

Ile Arg Arg Ala Phe Asp Val Trp Gln Asn Val Thr Pro Leu Thr Phe

35 40 45

Glu Glu Val Pro Tyr Ser Glu Leu Glu Asn Gly Lys Arg Asp Val Asp

50 55 60

Ile Thr Ile Ile Phe Ala Ser Gly Phe His Gly Asp Ser Ser Pro Phe

65 70 75 80

Asp Gly Glu Gly Gly Phe Leu Ala His Ala Tyr Phe Pro Gly Pro Gly
85 90 95

Ile Gly Gly Asp Thr His Phe Asp Ser Asp Glu Pro Trp Thr Leu Gly
100 105 110

Asn Pro Asn His Asp Gly Asn Asp Leu Phe Leu Val Ala Val His Glu
115 120 125

Leu Gly His Ala Leu Gly Leu Glu His Ser Asn Asp Pro Thr Ala Ile
130 135 140

Met Ala Pro Phe Tyr Gln Tyr Met Glu Thr Asp Asn Phe Lys Leu Pro
145 150 155 160

Asn Asp Asp Leu Gln Gly Ile Gln Lys Ile Tyr Gly Pro Pro Asp Lys
165 170 175

Ile Pro Pro Pro Thr Arg Pro Leu Pro Thr Val Pro Pro His Arg Ser
180 185 190

Ile Pro Pro Ala Asp Pro Arg Lys Asn Asp Arg Pro Lys Pro Pro Arg
195 200 205

Pro Pro Thr Gly Arg Pro Ser Tyr Pro Gly Ala Lys Pro Asn Ile Cys
210 215 220

Asp Gly Asn Phe Asn Thr Leu Ala Ile Leu Arg Arg Glu Met Phe Val
225 230 235 240

Phe Lys Asp Gln Trp Phe Trp Arg Val Arg Asn Asn Arg Val Met Asp
245 250 255

Gly Tyr Pro Met Gln Ile Thr Tyr Phe Trp Arg Gly Leu Pro Pro Ser
260 265 270

Ile Asp Ala Val Tyr Glu Asn Ser Asp Gly Asn Phe Val Phe Phe Lys
275 280 285

Gly Asn Lys Tyr Trp Val Phe Lys Asp Thr Thr Leu Gln Pro Gly Tyr
290 295 300

Pro His Asp Leu Ile Thr Leu Gly Ser Gly Ile Pro Pro His Gly Ile
305 310 315 320

Asp Ser Ala Ile Trp Trp Glu Asp Val Gly Lys Thr Tyr Phe Phe Lys

325 330 335

Gly Asp Arg Tyr Trp Arg Tyr Ser Glu Glu Met Lys Thr Met Asp Pro

340 345 350

Gly Tyr Pro Lys Pro Ile Thr Val Trp Lys Gly Ile Pro Glu Ser Pro

355 360 365

Gln Gly Ala Phe Val His Lys Glu Asn Gly Phe Thr Tyr Phe Tyr Lys

370 375 380

Gly Lys Glu Tyr Trp Lys Phe Asn Asn Gln Ile Leu Lys Val Glu Pro

385 390 395 400

Gly Tyr Pro Arg Ser Ile Leu Lys Asp Phe Met Gly Cys Asp Gly Pro

405 410 415

Thr Asp Arg Val Lys Glu Gly His Ser Pro Pro Asp Asp Val Asp Ile

420 425 430

Val Ile Lys Leu Asp Asn Thr Ala Ser Thr Val Lys Ala Ile Ala Ile

435 440 445

Val Ile Pro Cys Ile Leu Ala Leu Cys Leu Leu Val Leu Val Tyr Thr

450 455 460

Val Phe Gln Phe Lys Arg Lys Gly Thr Pro Arg His Ile Leu Tyr Cys

465 470 475 480

Lys

<210> 142

<211> 2438

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-17

<400> 142

ccggcggggg cgccgcggag agcggagggc gccgggctgc ggaacgcgaa gcggagggcg 60

cgggaccctg cacgccgccc gcgggcccat gtgagcgcca tgcggcgccg cgcagcccgg 120

ggacccggcc cgccgccccc agggcccgga ctctcgcggt tgccgctgct gccgctgccg 180

ctgctgctgc tgctggcgct ggggacccgc gggggctgcg ccgcgcccgc acccgcgccg 240

cgcgccgagg acctcagcct gggagtggag tggctaagca ggttcggtta cctgcccccg 300

gctgacccca caacagggca gctgcagacg caagaggagc tgtctaaggc catcacagcc 360

atgcagcagt ttggtggcct ggaggccacc ggcatcctgg acgaggccac cctggccctg 420

atgaaaaccc cacgctgctc cctgccagac ctccctgtcc tgacccaggc tcgcaggaga 480

cgccaggctc cagcccccac caagtggaac aagaggaacc tgtcgtggag ggtccggacg 540

ttcccacggg actcaccact ggggcacgac acggtgcgtg cactcatgta ctacgccctc 600

aaggtctgga gcgacattgc gcccctgaac ttccacgagg tggcgggcag caccgccgac 660

atccagatcg acttctccaa ggccgaccat aacgacggct acccccttcga cggccccggc 720

ggcaccgtgg cccacgcctt cttccccggc caccaccaca ccgccgggga cacccacttt 780

gacgatgacg aggcctggac cttccgctcc tcggatgccc acgggatgga cctgtttgca 840

gtggctgtcc acgagtttgg ccacgccatt gggttaagcc atgtggccgc tgcacactcc 900

atcatgcggc cgtactacca gggcccggtg ggtgacccgc tgcgctacgg gctcccctac 960

gaggacaagg tgcgcgtctg gcagctgtac ggtgtgcggg agtctgtgtc tcccacggcg 1020

cagcccgagg agcctcccct gctgccggag cccccagaca accggtccag cgccccgccc 1080

aggaaggacg tgccccacag atgcagcact cactttgacg cggtggccca gatccgcggt 1140

gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggctga cgcgggaccg gcacctggtg 1200

tccctgcagc cggcacagat gcaccgcttc tggcggggcc tgccgctgca cctggacagc 1260

gtggacgccg tgtacgagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 1320

tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag gaaggatacc cgcgccccgt ctccgacttc 1380

agcctcccgc ctggcggcat cgacgctgcc ttctcctggg cccacaatga caggacttat 1440

ttctttaagg accagctgta ctggcgctac gatgaccaca cgaggcacat ggaccccggc 1500

taccccgccc agagcccccc gtggaggggt gtccccagca cgctggacga cgccatgcgc 1560

tggtccgacg gtgcctccta cttcttccgt ggccaggagt actggaaagt gctggatggc 1620

gagctggagg tggcacccgg gtacccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1680

gactcacagg ccgatggatc tgtggctgcg ggcgtggacg cggcagaggg gccccgcgcc 1740

cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacggtt acgaggtctg ctcatgcacc 1800

tctggggcat cctctccccc gggggcccca ggcccactgg tggctgccac catgctgctg 1860

ctgctgccgc cactgtcacc aggcgccctg tggacagcgg cccaggccct gacgctatga 1920

cacacagcgc gagcccatga gaggacagag gcggtgggac agcctggcca cagagggcaa 1980

ggactgtgcc ggagtccctg ggggaggtgc tggcgcggga tgaggacggg ccaccctggc 2040

accggaaggc cagcagaggg cacggcccgc cagggctggg caggctcagg tggcaaggac 2100

ggagctgtcc cctagtgagg gactgtgttg actgacgagc cgaggggtgg ccgctccaga 2160

agggtgccca gtcaggccgc accgccgcca gcctcctccg gccctggagg gagcatctcg 2220

ggctgggggc ccacccctct ctgtgccggc gccaccaacc ccacccacac tgctgcctgg 2280

tgctcccgcc ggcccacagg gcctccgtcc ccaggtcccc agtggggcag ccctccccac 2340

agacgagccc cccacatggt gccgcggcac gtccccccctg tgacgcgttc cagaccaaca 2400

tgacctctcc ctgctttgta aaaaaaaaaa aaaaaaaa 2438

<210> 143

<211> 606

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-17 precursor

<400> 143

Met Arg Arg Arg Ala Ala Arg Gly Pro Gly Pro Pro Pro Pro Gly Pro

1 5 10 15

Gly Leu Ser Arg Leu Pro Leu Leu Pro Leu Pro Leu Leu Leu Leu Leu

20 25 30

Ala Leu Gly Thr Arg Gly Gly Cys Ala Ala Pro Ala Pro Ala Pro Arg

35 40 45

Ala Glu Asp Leu Ser Leu Gly Val Glu Trp Leu Ser Arg Phe Gly Tyr

50 55 60

Leu Pro Pro Ala Asp Pro Thr Thr Gly Gln Leu Gln Thr Gln Glu Glu

65 70 75 80

Leu Ser Lys Ala Ile Thr Ala Met Gln Gln Phe Gly Gly Leu Glu Ala

85 90 95

Thr Gly Ile Leu Asp Glu Ala Thr Leu Ala Leu Met Lys Thr Pro Arg

100 105 110

Cys Ser Leu Pro Asp Leu Pro Val Leu Thr Gln Ala Arg Arg Arg Arg

115 120 125

Gln Ala Pro Ala Pro Thr Lys Trp Asn Lys Arg Asn Leu Ser Trp Arg

130 135 140

Val Arg Thr Phe Pro Arg Asp Ser Pro Leu Gly His Asp Thr Val Arg

145 150 155 160

Ala Leu Met Tyr Tyr Ala Leu Lys Val Trp Ser Asp Ile Ala Pro Leu

165 170 175

Asn Phe His Glu Val Ala Gly Ser Thr Ala Asp Ile Gln Ile Asp Phe

180 185 190

Ser Lys Ala Asp His Asn Asp Gly Tyr Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

195 200 205

Thr Val Ala His Ala Phe Phe Pro Gly His His His Thr Ala Gly Asp

210 215 220

Thr His Phe Asp Asp Asp Glu Ala Trp Thr Phe Arg Ser Ser Asp Ala

225 230 235 240

His Gly Met Asp Leu Phe Ala Val Ala Val His Glu Phe Gly His Ala

245 250 255

Ile Gly Leu Ser His Val Ala Ala Ala His Ser Ile Met Arg Pro Tyr

260 265 270

Tyr Gln Gly Pro Val Gly Asp Pro Leu Arg Tyr Gly Leu Pro Tyr Glu

275 280 285

Asp Lys Val Arg Val Trp Gln Leu Tyr Gly Val Arg Glu Ser Val Ser

290 295 300

Pro Thr Ala Gln Pro Glu Glu Pro Pro Leu Leu Pro Glu Pro Pro Asp

305 310 315 320

Asn Arg Ser Ser Ala Pro Pro Arg Lys Asp Val Pro His Arg Cys Ser

325 330 335

Thr His Phe Asp Ala Val Ala Gln Ile Arg Gly Glu Ala Phe Phe Phe

340 345 350

Lys Gly Lys Tyr Phe Trp Arg Leu Thr Arg Asp Arg His Leu Val Ser

355 360 365

Leu Gln Pro Ala Gln Met His Arg Phe Trp Arg Gly Leu Pro Leu His

370 375 380

Leu Asp Ser Val Asp Ala Val Tyr Glu Arg Thr Ser Asp His Lys Ile

385 390 395 400

Val Phe Phe Lys Gly Asp Arg Tyr Trp Val Phe Lys Asp Asn Asn Val

405 410 415

Glu Glu Gly Tyr Pro Arg Pro Val Ser Asp Phe Ser Leu Pro Pro Gly

420 425 430

Gly Ile Asp Ala Ala Phe Ser Trp Ala His Asn Asp Arg Thr Tyr Phe

435 440 445

Phe Lys Asp Gln Leu Tyr Trp Arg Tyr Asp Asp His Thr Arg His Met

450 455 460

Asp Pro Gly Tyr Pro Ala Gln Ser Pro Leu Trp Arg Gly Val Pro Ser

465 470 475 480

Thr Leu Asp Asp Ala Met Arg Trp Ser Asp Gly Ala Ser Tyr Phe Phe

485 490 495

Arg Gly Gln Glu Tyr Trp Lys Val Leu Asp Gly Glu Leu Glu Val Ala

500 505 510

Pro Gly Tyr Pro Gln Ser Thr Ala Arg Asp Trp Leu Val Cys Gly Asp

515 520 525

Ser Gln Ala Asp Gly Ser Val Ala Ala Gly Val Asp Ala Ala Glu Gly

530 535 540

Pro Arg Ala Pro Pro Gly Gln His Asp Gln Ser Arg Ser Glu Asp Gly

545 550 555 560

Tyr Glu Val Cys Ser Cys Thr Ser Gly Ala Ser Ser Pro Pro Gly Ala

565 570 575

Pro Gly Pro Leu Val Ala Ala Thr Met Leu Leu Leu Leu Pro Pro Leu

580 585 590

Ser Pro Gly Ala Leu Trp Thr Ala Ala Gln Ala Leu Thr Leu

595 600 605

<210> 144

<211> 478

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-17mature

<400> 144

Gln Ala Pro Ala Pro Thr Lys Trp Asn Lys Arg Asn Leu Ser Trp Arg
1 5 10 15

Val Arg Thr Phe Pro Arg Asp Ser Pro Leu Gly His Asp Thr Val Arg
20 25 30

Ala Leu Met Tyr Tyr Ala Leu Lys Val Trp Ser Asp Ile Ala Pro Leu
35 40 45

Asn Phe His Glu Val Ala Gly Ser Thr Ala Asp Ile Gln Ile Asp Phe
50 55 60

Ser Lys Ala Asp His Asn Asp Gly Tyr Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
65 70 75 80

Thr Val Ala His Ala Phe Phe Pro Gly His His His Thr Ala Gly Asp
85 90 95

Thr His Phe Asp Asp Asp Glu Ala Trp Thr Phe Arg Ser Ser Asp Ala
100 105 110

His Gly Met Asp Leu Phe Ala Val Ala Val His Glu Phe Gly His Ala
115 120 125

Ile Gly Leu Ser His Val Ala Ala Ala His Ser Ile Met Arg Pro Tyr
130 135 140

Tyr Gln Gly Pro Val Gly Asp Pro Leu Arg Tyr Gly Leu Pro Tyr Glu
145 150 155 160

Asp Lys Val Arg Val Trp Gln Leu Tyr Gly Val Arg Glu Ser Val Ser
165 170 175

Pro Thr Ala Gln Pro Glu Glu Pro Pro Leu Leu Pro Glu Pro Pro Asp
180 185 190

Asn Arg Ser Ser Ala Pro Pro Arg Lys Asp Val Pro His Arg Cys Ser
195 200 205

Thr His Phe Asp Ala Val Ala Gln Ile Arg Gly Glu Ala Phe Phe Phe
210 215 220

Lys Gly Lys Tyr Phe Trp Arg Leu Thr Arg Asp Arg His Leu Val Ser

225 230 235 240

Leu Gln Pro Ala Gln Met His Arg Phe Trp Arg Gly Leu Pro Leu His
245 250 255
Leu Asp Ser Val Asp Ala Val Tyr Glu Arg Thr Ser Asp His Lys Ile
260 265 270
Val Phe Phe Lys Gly Asp Arg Tyr Trp Val Phe Lys Asp Asn Asn Val
275 280 285
Glu Glu Gly Tyr Pro Arg Pro Val Ser Asp Phe Ser Leu Pro Pro Gly
290 295 300

Gly Ile Asp Ala Ala Phe Ser Trp Ala His Asn Asp Arg Thr Tyr Phe
305 310 315 320
Phe Lys Asp Gln Leu Tyr Trp Arg Tyr Asp Asp His Thr Arg His Met
325 330 335
Asp Pro Gly Tyr Pro Ala Gln Ser Pro Leu Trp Arg Gly Val Pro Ser
340 345 350
Thr Leu Asp Asp Ala Met Arg Trp Ser Asp Gly Ala Ser Tyr Phe Phe
355 360 365

Arg Gly Gln Glu Tyr Trp Lys Val Leu Asp Gly Glu Leu Glu Val Ala
370 375 380
Pro Gly Tyr Pro Gln Ser Thr Ala Arg Asp Trp Leu Val Cys Gly Asp
385 390 395 400
Ser Gln Ala Asp Gly Ser Val Ala Ala Gly Val Asp Ala Ala Glu Gly
405 410 415
Pro Arg Ala Pro Pro Gly Gln His Asp Gln Ser Arg Ser Glu Asp Gly
420 425 430

Tyr Glu Val Cys Ser Cys Thr Ser Gly Ala Ser Ser Pro Pro Gly Ala
435 440 445
Pro Gly Pro Leu Val Ala Ala Thr Met Leu Leu Leu Leu Pro Pro Leu
450 455 460
Ser Pro Gly Ala Leu Trp Thr Ala Ala Gln Ala Leu Thr Leu
465 470 475

<210> 145

<211> 3262

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-19

<400> 145

ggctggagag taaaaagaac tgggggtaag agcccctctg cctagcactg ctcccccaag 60

gctcccagaa atctcaggtc agaggcacgg acagcctctg gagctctcgt ctggtgggac 120

catgaactgc cagcagctgt ggctgggctt cctactcccc atgacagtct caggccgggt 180

cctggggctt gcagaggtgg cgcccgtgga ctacctgtca caatatgggt acctacagaa 240

gcctctagaa ggatctaata acttcaagcc agaagatatc accgaggctc tgagagcttt 300

tcaggaagca tctgaacttc cagtctcagg tcagctggat gatgccacaa gggcccgcat 360

gaggcagcct cgttgtggcc tagaggatcc cttcaaccag aagaccctta aatacctgtt 420

gctgggccgc tggagaaaga agcacctgac tttccgcatc ttgaacctgc cctccaccct 480

tccaccccac acagcccggg cagccctgcg tcaagccttc caggactgga gcaatgtggc 540

tcccttgacc ttccaagagg tgcaggctgg tgcggctgac atccgcctct ccttccatgg 600

ccgccaaagc tcgtactgtt ccaatacttt tgatgggcct gggagagtcc tggcccatgc 660

cgacatccca gagctgggca gtgtgcactt cgacgaagac gagttctgga ctgaggggac 720

ctaccgtggg gtgaacctgc gcatcattgc agcccatgaa gtgggccatg ctctggggct 780

tgggcactcc cgatattccc aggccctcat ggccccagtc tacgagggct accggcccca 840

ctttaagctg cacccagatg atgtggcagg gatccaggct ctctatggca agaagagtcc 900

agtgataagg gatgaggaag aagaagagac agagctgccc actgtgcccc cagtgcccac 960

agaacccagt cccatgccag acccttgcag tagtgaactg gatgccatga tgctggggcc 1020

ccgtgggaag acctatgctt tcaaggggga ctatgtgtgg actgtatcag attcaggacc 1080

gggccccttg ttccgagtgt ctgccctttg ggaggggctc cccggaaacc tggatgctgc 1140

tgtctactcg cctcgaacac aatggattca cttctttaag ggagacaagg tgtggcgcta 1200

cattaatttc aagatgtctc ctggcttccc caagaagctg aatagggtag aacctaacct 1260

ggatgcagct ctctattggc ctctcaacca aaaggtgttc ctctttaagg gctccgggta 1320

ctggcagtgg gacgagctag cccgaactga cttcagcagc taccccaaac caatcaaggg 1380

tttgtttacg ggagtgccaa accagccctc ggctgctatg agttggcaag atggccgagt 1440

ctacttcttc aagggcaaag tctactggcg cctcaaccag cagcttcgag tagagaaagg 1500

ctatcccaga aatatttccc acaactggat gcactgtcgt ccccggacta tagacactac 1560
cccatcaggt gggaatacca ctccctcagg tacgggcata accttggata ccactctctc 1620
agccacagaa accacgtttg aatactgact gctcacccac agacacaatc ttggacatta 1680
acccctgagg ctccaccacc cacccтttca tttccccccc agaagcctaa ggcctaatag 1740
ctgaatgaaa tacctgtctg ctcagtagaa ccttgcaggt gctgtagcag gcgcaagacc 1800
gtagatctca ggcctctaac acttccaact ccagccacca ctttcctgtg cattttcact 1860
cctgagaagt gctcccctaa ctcagatccc ctaacttaga tttggccccc aactccattt 1920
cctgtctgtc ttagacagcc cttccaactg tgtcatctct tctctggagg tcaatggtgg 1980

agggagatgc ctgggtcctg ttcttcctac ataaaatgca agaaaacagc atggccagta 2040
aactgagcaa gggccttgga atccttgaga atcacattta tgtgcttatg attacgggca 2100
agctaattaa ccttgttgaa tctcagattc cccatttgca acattaggtt aagaccagta 2160
ctgcaggatt gttgcactaa atgaaatact gtatgtgaag tgcctggcac agtgtctggt 2220
acatttgtgt ttaataaaag ctaactccat gttcataaga gaggactgaa cagctcttcc 2280
tctagctgtc tggctgtata actcttacag tagtctgtat aataagggca tctctattag 2340
atctttaggg gacagaggat ttgtcaagat ggttagctct ttgttttggg gtgcagagaa 2400
agaaaagagc agcaacagca gaggctggac tccctggttc agtatttaat gccattttat 2460

tcacatgctc ccatgttctc cctccctccc attgtagcct tgctgcccag gggagggata 2520
tgtcttcctt tatgcatctg ggaaaccagg aacagaccct gcgcaggaga gtcagagggg 2580
gaagagttag aatgggtcag tggctggaac aaagttctgg ttaaggagga aattagtgcc 2640
acccacggtg agaagcagag aaggcacttg catcctatgc agccctgaag accaggctcc 2700
tttgggcaaa aggcaagact ctggcaggtg ggtcaatgct ctctccttgg agcaagaagc 2760
cagcttttgg ggaaggcagg tcctgaggca ggcactgccc tgtggtcttc cccaggttga 2820
ggagagaagt ggaagcccca tggaagacag tgctcccagc tgaggtagga ggcggaggtg 2880
ggggtggggg tagtttaagc ctatggggcc caggggggaaa ggccaaacag aaacccaact 2940

acccccctaat gaagggcctg gaggttgggg tatcttggag ctcctcagag cccttcttcc 3000
catcaaaaag gtatcaaatg ccttggaagc tccctgatcc tacaaaacaa aaaaatgctt 3060
atttttacca ctgtgaggca agctgaggtg aacatttaaa aggctatttc aagacgaggt 3120
gcggtggcta taatcctagc actttgggag gctgaagcag gaggatcact tgagcccagg 3180
agttcaagac cagcttgggc aacataggga gaccctgtct ctgcaaaaaa ataaaaacga 3240
atacataaaa attaaaaaaa aa 3262

<210> 146

<211> 508

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-19 precursor

<400> 146

Met Asn Cys Gln Gln Leu Trp Leu Gly Phe Leu Leu Pro Met Thr Val
1 5 10 15

Ser Gly Arg Val Leu Gly Leu Ala Glu Val Ala Pro Val Asp Tyr Leu
20 25 30

Ser Gln Tyr Gly Tyr Leu Gln Lys Pro Leu Glu Gly Ser Asn Asn Phe
35 40 45

Lys Pro Glu Asp Ile Thr Glu Ala Leu Arg Ala Phe Gln Glu Ala Ser
50 55 60

Glu Leu Pro Val Ser Gly Gln Leu Asp Asp Ala Thr Arg Ala Arg Met
65 70 75 80

Arg Gln Pro Arg Cys Gly Leu Glu Asp Pro Phe Asn Gln Lys Thr Leu
85 90 95

Lys Tyr Leu Leu Leu Gly Arg Trp Arg Lys Lys His Leu Thr Phe Arg
100 105 110

Ile Leu Asn Leu Pro Ser Thr Leu Pro Pro His Thr Ala Arg Ala Ala
115 120 125

Leu Arg Gln Ala Phe Gln Asp Trp Ser Asn Val Ala Pro Leu Thr Phe
130 135 140

Gln Glu Val Gln Ala Gly Ala Ala Asp Ile Arg Leu Ser Phe His Gly
145 150 155 160

Arg Gln Ser Ser Tyr Cys Ser Asn Thr Phe Asp Gly Pro Gly Arg Val
165 170 175

Leu Ala His Ala Asp Ile Pro Glu Leu Gly Ser Val His Phe Asp Glu
180 185 190

Asp Glu Phe Trp Thr Glu Gly Thr Tyr Arg Gly Val Asn Leu Arg Ile
195 200 205

Ile Ala Ala His Glu Val Gly His Ala Leu Gly Leu Gly His Ser Arg
210 215 220

Tyr Ser Gln Ala Leu Met Ala Pro Val Tyr Glu Gly Tyr Arg Pro His
225 230 235 240

Phe Lys Leu His Pro Asp Asp Val Ala Gly Ile Gln Ala Leu Tyr Gly
245 250 255

Lys Lys Ser Pro Val Ile Arg Asp Glu Glu Glu Glu Glu Thr Glu Leu
260 265 270

Pro Thr Val Pro Pro Val Pro Thr Glu Pro Ser Pro Met Pro Asp Pro
275 280 285

Cys Ser Ser Glu Leu Asp Ala Met Met Leu Gly Pro Arg Gly Lys Thr
290 295 300

Tyr Ala Phe Lys Gly Asp Tyr Val Trp Thr Val Ser Asp Ser Gly Pro
305 310 315 320

Gly Pro Leu Phe Arg Val Ser Ala Leu Trp Glu Gly Leu Pro Gly Asn
325 330 335

Leu Asp Ala Ala Val Tyr Ser Pro Arg Thr Gln Trp Ile His Phe Phe
340 345 350

Lys Gly Asp Lys Val Trp Arg Tyr Ile Asn Phe Lys Met Ser Pro Gly
355 360 365

Phe Pro Lys Lys Leu Asn Arg Val Glu Pro Asn Leu Asp Ala Ala Leu
370 375 380

Tyr Trp Pro Leu Asn Gln Lys Val Phe Leu Phe Lys Gly Ser Gly Tyr
385 390 395 400

Trp Gln Trp Asp Glu Leu Ala Arg Thr Asp Phe Ser Ser Tyr Pro Lys
405 410 415

Pro Ile Lys Gly Leu Phe Thr Gly Val Pro Asn Gln Pro Ser Ala Ala
420 425 430

Met Ser Trp Gln Asp Gly Arg Val Tyr Phe Phe Lys Gly Lys Val Tyr

435 440 445

Trp Arg Leu Asn Gln Gln Leu Arg Val Glu Lys Gly Tyr Pro Arg Asn
450 455 460
Ile Ser His Asn Trp Met His Cys Arg Pro Arg Thr Ile Asp Thr Thr
465 470 475 480
Pro Ser Gly Gly Asn Thr Thr Pro Ser Gly Thr Gly Ile Thr Leu Asp
485 490 495
Thr Thr Leu Ser Ala Thr Glu Thr Thr Phe Glu Tyr
500 505

<210> 147

<211

> 411

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-19 mature

<400> 147

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

115 120 125

Ser Gln Ala Leu Met Ala Pro Val Tyr Glu Gly Tyr Arg Pro His Phe

130 135 140

Lys Leu His Pro Asp Asp Val Ala Gly Ile Gln Ala Leu Tyr Gly Lys

145 150 155 160

Lys Ser Pro Val Ile Arg Asp Glu Glu Glu Glu Glu Thr Glu Leu Pro

165 170 175

Thr Val Pro Pro Val Pro Thr Glu Pro Ser Pro Met Pro Asp Pro Cys

180 185 190

Ser Ser Glu Leu Asp Ala Met Met Leu Gly Pro Arg Gly Lys Thr Tyr

195 200 205

Ala Phe Lys Gly Asp Tyr Val Trp Thr Val Ser Asp Ser Gly Pro Gly

210 215 220

Pro Leu Phe Arg Val Ser Ala Leu Trp Glu Gly Leu Pro Gly Asn Leu

225 230 235 240

Asp Ala Ala Val Tyr Ser Pro Arg Thr Gln Trp Ile His Phe Phe Lys

245 250 255

Gly Asp Lys Val Trp Arg Tyr Ile Asn Phe Lys Met Ser Pro Gly Phe

260 265 270

Pro Lys Lys Leu Asn Arg Val Glu Pro Asn Leu Asp Ala Ala Leu Tyr

275 280 285

Trp Pro Leu Asn Gln Lys Val Phe Leu Phe Lys Gly Ser Gly Tyr Trp

290 295 300

Gln Trp Asp Glu Leu Ala Arg Thr Asp Phe Ser Ser Tyr Pro Lys Pro

305 310 315 320

Ile Lys Gly Leu Phe Thr Gly Val Pro Asn Gln Pro Ser Ala Ala Met

325 330 335

Ser Trp Gln Asp Gly Arg Val Tyr Phe Phe Lys Gly Lys Val Tyr Trp

340 345 350

Arg Leu Asn Gln Gln Leu Arg Val Glu Lys Gly Tyr Pro Arg Asn Ile

355 360 365

Ser His Asn Trp Met His Cys Arg Pro Arg Thr Ile Asp Thr Thr Pro

370 375 380

Ser Gly Gly Asn Thr Thr Pro Ser Gly Thr Gly Ile Thr Leu Asp Thr

385 390 395 400

Thr Leu Ser Ala Thr Glu Thr Thr Phe Glu Tyr

405 410

<210> 148

<211> 1674

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-20

<400> 148

ctactgtgag gggatgaagg tgctccctgc atctggcctt gctgtcttcc tcatcatggc 60

tttgaagttt tccactgcag ccccctccct agttgcagcc tcccccagga cctggaggaa 120

caactaccgc ctcgcacagg cgtatcttga caaatattac acaaataaag aaggacacca 180

gattggtgag atggttgcaa gaggaagcaa ttccatgata aggaagatta aggagctaca 240

agcgttcttt ggcctccaag tcaccgggaa gttagaccag accacaatga acgtgatcaa 300

gaagcctcgc tgtggagttc ctgatgtggc caattatcgc ctcttccctg gtgaacccaa 360

atggaaaaaa aatactttga catacagaat atctaaatac acaccttcca tgagttctgt 420

cgaggtggac aaagcagtgg agatggcctt gcaggcctgg agtagcgccg tccctctgag 480

ctttgtcaga ataaactcag gagaagcgga tattatgata tcttttgaaa atggagatca 540

cggggattcc tatccattcg atgggcctcg ggggactcta gcccatgcat ttgctcctgg 600

agaaggcctg ggaggagata cacatttcga caatcctgag aagtggacta tgggaacgaa 660

tggttttaat ttgtttaccg ttgctgctca tgaatttggc catgccctgg gcctggccca 720

ttccacagac ccatcagcac tgatgtaccc aacttataag tacaagaatc cctatggatt 780

ccacctcccc aaagatgatg tgaaagggat ccaggcatta tacggacctc ggaaagtatt 840

cctggggaag cccactctgc cccatgcccc ccatcacaag ccatccatcc ctgacctctg 900

tgactccagc tcatcctttg acgctgtgac aatgctgggg aaggagctcc tgctcttcaa 960

ggaccggatt ttctggagac ggcaggttca cttgcggaca ggaattcggc ccagcactat 1020

taccagctcc ttcccccagc tcatgtccaa tgtggatgca gcttacgaag tggctgagag 1080

gggcactgct tacttcttca aaggtcccca ctactggata acaagaggat tccaaatgca 1140

aggtcctcct cggactattt atgactttgg atttccaagg cacgtgcagc aaatagatgc 1200

tgctgtctac ctcagggagc cacagaagac ccttttcttt gtgggagatg aatactacag 1260

ctacgacgaa aggaaaagga aaatggaaaa agactatcca aagaatactg aagaagaatt 1320

ttcaggagta aatggccaaa tcgatgctgc tgtagaatta aatggctaca tttacttctt 1380

ttcaggacca aaaacataca agtatgacac agagaaggaa gatgtggtta gtgtggtgaa 1440

atctagttcc tggattggtt gctaaataga aaagcctagt cttctcaagc aatgaggatg 1500

actacaagca gcctctaact ggatcttaag gactaaagca gaatgtagga gagggattct 1560

tccaaaggcc ttcaaatcaa attagaattc actgagaata ataatacttc caatttttt 1620

catagttgta taatcagaat ttcaatccac attagaaaag tttttatatg ggca 1674

<210> 149

<211> 483

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-20 precursor

<400> 149

Met Lys Val Leu Pro Ala Ser Gly Leu Ala Val Phe Leu Ile Met Ala
1 5 10 15

Leu Lys Phe Ser Thr Ala Ala Pro Ser Leu Val Ala Ala Ser Pro Arg
20 25 30

Thr Trp Arg Asn Asn Tyr Arg Leu Ala Gln Ala Tyr Leu Asp Lys Tyr
35 40 45

Tyr Thr Asn Lys Glu Gly His Gln Ile Gly Glu Met Val Ala Arg Gly
50 55 60

Ser Asn Ser Met Ile Arg Lys Ile Lys Glu Leu Gln Ala Phe Phe Gly
65 70 75 80

Leu Gln Val Thr Gly Lys Leu Asp Gln Thr Thr Met Asn Val Ile Lys
85 90 95

Lys Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Asn Tyr Arg Leu Phe Pro
100 105 110

Gly Glu Pro Lys Trp Lys Lys Asn Thr Leu Thr Tyr Arg Ile Ser Lys

115 120 125

Tyr Thr Pro Ser Met Ser Ser Val Glu Val Asp Lys Ala Val Glu Met

130 135 140

Ala Leu Gln Ala Trp Ser Ser Ala Val Pro Leu Ser Phe Val Arg Ile

145 150 155 160

Asn Ser Gly Glu Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe Glu Asn Gly Asp His

165 170 175

Gly Asp Ser Tyr Pro Phe Asp Gly Pro Arg Gly Thr Leu Ala His Ala

180 185 190

Phe Ala Pro Gly Glu Gly Leu Gly Gly Asp Thr His Phe Asp Asn Pro

195 200 205

Glu Lys Trp Thr Met Gly Thr Asn Gly Phe Asn Leu Phe Thr Val Ala

210 215 220

Ala His Glu Phe Gly His Ala Leu Gly Leu Ala His Ser Thr Asp Pro

225 230 235 240

Ser Ala Leu Met Tyr Pro Thr Tyr Lys Tyr Lys Asn Pro Tyr Gly Phe

245 250 255

His Leu Pro Lys Asp Asp Val Lys Gly Ile Gln Ala Leu Tyr Gly Pro

260 265 270

Arg Lys Val Phe Leu Gly Lys Pro Thr Leu Pro His Ala Pro His His

275 280 285

Lys Pro Ser Ile Pro Asp Leu Cys Asp Ser Ser Ser Ser Phe Asp Ala

290 295 300

Val Thr Met Leu Gly Lys Glu Leu Leu Leu Phe Lys Asp Arg Ile Phe

305 310 315 320

Trp Arg Arg Gln Val His Leu Arg Thr Gly Ile Arg Pro Ser Thr Ile

325 330 335

Thr Ser Ser Phe Pro Gln Leu Met Ser Asn Val Asp Ala Ala Tyr Glu

340 345 350

Val Ala Glu Arg Gly Thr Ala Tyr Phe Phe Lys Gly Pro His Tyr Trp

355 360 365

Ile Thr Arg Gly Phe Gln Met Gln Gly Pro Pro Arg Thr Ile Tyr Asp
370 375 380
Phe Gly Phe Pro Arg His Val Gln Gln Ile Asp Ala Ala Val Tyr Leu
385 390 395 400
Arg Glu Pro Gln Lys Thr Leu Phe Phe Val Gly Asp Glu Tyr Tyr Ser
405 410 415

Tyr Asp Glu Arg Lys Arg Lys Met Glu Lys Asp Tyr Pro Lys Asn Thr
420 425 430
Glu Glu Glu Phe Ser Gly Val Asn Gly Gln Ile Asp Ala Ala Val Glu
435 440 445
Leu Asn Gly Tyr Ile Tyr Phe Phe Ser Gly Pro Lys Thr Tyr Lys Tyr
450 455 460
Asp Thr Glu Lys Glu Asp Val Val Ser Val Val Lys Ser Ser Ser Trp
465 470 475 480

Ile Gly Cys

<210> 150
<211> 373
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> MMP-20 mature
<400> 150
Tyr Arg Leu Phe Pro Gly Glu Pro Lys Trp Lys Lys Asn Thr Leu Thr
1 5 10 15
Tyr Arg Ile Ser Lys Tyr Thr Pro Ser Met Ser Ser Val Glu Val Asp
20 25 30
Lys Ala Val Glu Met Ala Leu Gln Ala Trp Ser Ser Ala Val Pro Leu
35 40 45

Ser Phe Val Arg Ile Asn Ser Gly Glu Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
50 55 60
Glu Asn Gly Asp His Gly Asp Ser Tyr Pro Phe Asp Gly Pro Arg Gly

65 70 75 80

Thr Leu Ala His Ala Phe Ala Pro Gly Glu Gly Leu Gly Gly Asp Thr

85 90 95

His Phe Asp Asn Ala Glu Lys Trp Thr Met Gly Thr Asn Gly Phe Asn

100 105 110

Leu Phe Thr Val Ala Ala His Glu Phe Gly His Ala Leu Gly Leu Ala

115 120 125

His Ser Thr Asp Pro Ser Ala Leu Met Tyr Pro Thr Tyr Lys Tyr Lys

130 135 140

Asn Pro Tyr Gly Phe His Leu Pro Lys Asp Asp Val Lys Gly Ile Gln

145 150 155 160

Ala Leu Tyr Gly Pro Arg Lys Val Phe Leu Gly Lys Pro Thr Leu Pro

165 170 175

His Ala Pro His His Lys Pro Ser Ile Pro Asp Leu Cys Asp Ser Ser

180 185 190

Ser Ser Phe Asp Ala Val Thr Met Leu Gly Lys Glu Leu Leu Leu Phe

195 200 205

Lys Asp Arg Ile Phe Trp Arg Arg Gln Val His Leu Arg Thr Gly Ile

210 215 220

Arg Pro Ser Thr Ile Thr Ser Ser Phe Pro Gln Leu Met Ser Asn Val

225 230 235 240

Asp Ala Ala Tyr Glu Val Ala Glu Arg Gly Thr Ala Tyr Phe Phe Lys

245 250 255

Gly Pro His Tyr Trp Ile Thr Arg Gly Phe Gln Met Gln Gly Pro Pro

260 265 270

Arg Thr Ile Tyr Asp Phe Gly Phe Pro Arg His Val Gln Gln Ile Asp

275 280 285

Ala Ala Val Tyr Leu Arg Glu Pro Gln Lys Thr Leu Phe Phe Val Gly

290 295 300

Asp Glu Tyr Tyr Ser Tyr Asp Glu Arg Lys Arg Lys Met Glu Lys Asp

305 310 315 320

Tyr Pro Lys Asn Thr Glu Glu Glu Phe Ser Gly Val Asn Gly Gln Ile
325 330 335
Asp Ala Ala Val Glu Leu Asn Gly Tyr Ile Tyr Phe Phe Ser Gly Pro
340 345 350
Lys Thr Tyr Lys Tyr Asp Thr Glu Lys Glu Asp Val Val Ser Val Val
355 360 365

Lys Ser Ser Ser Trp
370

<210> 151

<211> 3127

<212> DNA

<213> Xenopus laevis

<220>

<223> XMMP

<400> 151

tcgtggagca ctacagaata tgccgcacag agtcagcaga acggcagcag atgcatcagc 60

atcatatgag gccaccatgc cttctatcaa gcttctggtt tggtgctgct tgtgtgtgat 120

atcccccagg ctgtgccatt ctgagaagct cttccacagt cgggatcggt cagaccttca 180

gccctcagca attgaacagg cagaactggt caaggatatg ctctctgccc agcaattcct 240

ggcaaaatat gggtggacac aaccagttat ttgggatcca tcaagtacca atgaaaacga 300

acctctaaaa gatttcagtc tgatgcaaga gggagtttgt aacccaaggc aagaagtggc 360

tgagccaaca aaaagccccc aattcattga cgcgctcaaa aagtttcaga agctaaacaa 420

cttgccagtg acaggaaccc ttgatgatgc caccatcaac gccatgaaca agccacggtg 480

cggcgtgcca gacaaccaaa tggcaaagaa agagacggag aaaccgacag cagcacagtc 540

acttgaaaac aagactaagg attctgagaa tgttactcaa caaaacccag acccccccaa 600

gattcggagg aagaggttct tagatatgtt aatgtactca aacaagtaca gggaagaaca 660

ggaggcgctt cagaaatcca caggcaaagt cttcaccaaa aagctgctga aatggagaat 720

gattggagaa ggctacagca atcagctttc catcaacgag caaagatatg tcttcaggct 780

ggctttccgc atgtggagtg aagtcatgcc actggacttt gaagaagata acacctcccc 840

tctatcccaa attgatatca aacttggatt cggacgaggt cgccatttag gctgtagccg 900

ggcattcgat ggctctgggc aggagttcgc ccacgcttgg tttctggggg acattcactt 960

tgacgacgat gaacatttta ctgctcccag tagtgagcat gggattagtc tgctgaaggt 1020

ggcagcccat gaaattggcc atgttcttgg attatctcac atccacaggg tgggatcaat 1080

aatgcagccc aattacattc cgcaggactc tggctttgag ctggacttgt ctgacaggag 1140

agccatacag aacctatacg gctcatgtga aggccccttt gacacagcgt ttgactggat 1200

ctataaagag aagaaccaat acggggagct tgttgttcga tacaacacct actttttcg 1260

caacagctgg tactggatgt atgagaatcg gagcaacagg acccgatacg gggatccact 1320

tgcaattgcc aacggctggc acggaattcc cgtacagaat attgatgctt ttgttcatgt 1380

ctggacctgg acaagagacg cctcctactt ttttaaaggt actcagtact ggcgctacga 1440

tagtgaaaat gacaaagcct atgctgaaga tgcacaggga aagagctacc ctcgcctaat 1500

ctcagaaggg tttcctggaa tcccaagccc catcaatgct gcctattttg acaggagaag 1560

acagtacatt tacttcttca gggactccca ggtttttgcc tttgatatca acagaaacag 1620

agttgcgcca gacttcccca aaagaatctt ggacttttтc ccagccgtcg cagcaaacaa 1680

tcaccccaag ggcaacatag acgtggccta ttattcctac acatacagct ccttatttct 1740

cttcaaagga aaagagtttt ggaaagtcgt cagcgacaag gacaggaggc aaaacccgtc 1800

tcttccatac aatggattgt tccccagaag agcaatatct cagcagtggt ttgatatctg 1860

caacgtacac ccttcattgc tgaaaatttg atttgcccaa aatagcccag cctgaataat 1920

agtcatgcac tgaggttttc taaagtcttc ttctgccctt gtcccacctg tgcactcacc 1980

tgtagcatgg acagcccaaa atagcccagc ctgaataata gtcatccact gaggttttct 2040

aaagtcttct tctgcccttg tcccacctgt gcactcacct gtagcatgga catactccca 2100

gatgattgac ctttctacaa ctctacttcc agagtgtcca tgtctaagaa tttcttagta 2160

aaagagttga ctagactatt gtattgtttc ctaaacgcag ccataaagga gctccaacag 2220

cacaagattc caggaagcca ttccctcaat tcataaagga caggagtgtg cgctccaata 2280

atggctaata tatgtacatt attaaacaca agaatgggag aaatccattc gagaaaaaag 2340

tatttattag ttgagatgaa tcccaatttg ggaagattga gagttgaaca aggatcctta 2400

ttatgtatct gcttaaatgt tttatttatc cattttgct tgagtttctg cttcgattag 2460

gaagtattgg agcatgattc ataatgattg aactgatgtg aacttctcca gaatgcactt 2520

ctaaacacaa acataatact gatggaggag gaataattgt atggggatag aggctccata 2580

gaaggcaaac tttaaggctg caataatatc gtggtcaaat atgtgctttc tcattggtgg 2640

taaaggttta ttgaaggccc tttgcttctt ctgctcaaca gtggaccatg tgctcaaagt 2700

aagctcccta cacaatggtt gatggaaatg tgactggtct gcatgaagcc ctcaacccaa 2760

ctgaacaact gtgggatgaa ttggaccatg gattaaggga gccaggccgg atcattgaag 2820

ccggacctca ctcatgcttt tgtggttgaa gagcaaatcc caccactaat cttccaagac 2880

ctagaggaaa gcctttccag aagagcagag gctgttgcag caaaggaatg tctaactcta 2940

tatcaaaacc ttcaggcttc agaattgcat gttctcatta ataaatgtgt agcatcggga 3000

ctctatagct cttaaaggcc gtgcatgttt gatttagaaa gatacacttg atgttattac 3060

tgagctttat acagcactgt tattctgcac aaataaaact tttactttac aaaaaaaaaa 3120

aaaaaaa 3127

<210

> 152

<211> 604

<212> PRT

<213> Xenopus laevis

<220>

<223> XMMP precursor

<400> 152

Met Pro Ser Ile Lys Leu Leu Val Trp Cys Cys Leu Cys Val Ile Ser

1 5 10 15

Pro Arg Leu Cys His Ser Glu Lys Leu Phe His Ser Arg Asp Arg Ser

20 25 30

Asp Leu Gln Pro Ser Ala Ile Glu Gln Ala Glu Leu Val Lys Asp Met

35 40 45

Leu Ser Ala Gln Gln Phe Leu Ala Lys Tyr Gly Trp Thr Gln Pro Val

50 55 60

Ile Trp Asp Pro Ser Ser Thr Asn Glu Asn Glu Pro Leu Lys Asp Phe

65 70 75 80

Ser Leu Met Gln Glu Gly Val Cys Asn Pro Arg Gln Glu Val Ala Glu

85 90 95

Pro Thr Lys Ser Pro Gln Phe Ile Asp Ala Leu Lys Lys Phe Gln Lys

100 105 110

Leu Asn Asn Leu Pro Val Thr Gly Thr Leu Asp Asp Ala Thr Ile Asn

115 120 125

Ala Met Asn Lys Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Asn Gln Met Ala Lys

130 135 140

Lys Glu Thr Glu Lys Pro Thr Ala Ala Gln Ser Leu Glu Asn Lys Thr

145 150 155 160

Lys Asp Ser Glu Asn Val Thr Gln Gln Asn Pro Asp Pro Pro Lys Ile
165 170 175
Arg Arg Lys Arg Phe Leu Asp Met Leu Met Tyr Ser Asn Lys Tyr Arg

180 185 190
Glu Glu Gln Glu Ala Leu Gln Lys Ser Thr Gly Lys Val Phe Thr Lys
195 200 205
Lys Leu Leu Lys Trp Arg Met Ile Gly Glu Gly Tyr Ser Asn Gln Leu
210 215 220
Ser Ile Asn Glu Gln Arg Tyr Val Phe Arg Leu Ala Phe Arg Met Trp
225 230 235 240
Ser Glu Val Met Pro Leu Asp Phe Glu Glu Asp Asn Thr Ser Pro Leu

245 250 255
Ser Gln Ile Asp Ile Lys Leu Gly Phe Gly Arg Gly Arg His Leu Gly
260 265 270
Cys Ser Arg Ala Phe Asp Gly Ser Gly Gln Glu Phe Ala His Ala Trp
275 280 285
Phe Leu Gly Asp Ile His Phe Asp Asp Asp Glu His Phe Thr Ala Pro
290 295 300
Ser Ser Glu His Gly Ile Ser Leu Leu Lys Val Ala Ala His Glu Ile

305 310 315 320
Gly His Val Leu Gly Leu Ser His Ile His Arg Val Gly Ser Ile Met
325 330 335
Gln Pro Asn Tyr Ile Pro Gln Asp Ser Gly Phe Glu Leu Asp Leu Ser
340 345 350
Asp Arg Arg Ala Ile Gln Asn Leu Tyr Gly Ser Cys Glu Gly Pro Phe
355 360 365
Asp Thr Ala Phe Asp Trp Ile Tyr Lys Glu Lys Asn Gln Tyr Gly Glu

370 375 380
Leu Val Val Arg Tyr Asn Thr Tyr Phe Phe Arg Asn Ser Trp Tyr Trp
385 390 395 400
Met Tyr Glu Asn Arg Ser Asn Arg Thr Arg Tyr Gly Asp Pro Leu Ala

405 410 415

Ile Ala Asn Gly Trp His Gly Ile Pro Val Gln Asn Ile Asp Ala Phe

420 425 430

Val His Val Trp Thr Trp Thr Arg Asp Ala Ser Tyr Phe Phe Lys Gly

435 440 445

Thr Gln Tyr Trp Arg Tyr Asp Ser Glu Asn Asp Lys Ala Tyr Ala Glu

450 455 460

Asp Ala Gln Gly Lys Ser Tyr Pro Arg Leu Ile Ser Glu Gly Phe Pro

465 470 475 480

Gly Ile Pro Ser Pro Ile Asn Ala Ala Tyr Phe Asp Arg Arg Arg Gln

485 490 495

Tyr Ile Tyr Phe Phe Arg Asp Ser Gln Val Phe Ala Phe Asp Ile Asn

500 505 510

Arg Asn Arg Val Ala Pro Asp Phe Pro Lys Arg Ile Leu Asp Phe Phe

515 520 525

Pro Ala Val Ala Ala Asn Asn His Pro Lys Gly Asn Ile Asp Val Ala

530 535 540

Tyr Tyr Ser Tyr Thr Tyr Ser Ser Leu Phe Leu Phe Lys Gly Lys Glu

545 550 555 560

Phe Trp Lys Val Val Ser Asp Lys Asp Arg Arg Gln Asn Pro Ser Leu

565 570 575

Pro Tyr Asn Gly Leu Phe Pro Arg Arg Ala Ile Ser Gln Gln Trp Phe

580 585 590

Asp Ile Cys Asn Val His Pro Ser Leu Leu Lys Ile

595 600

<210> 153

<211> 420

<212> PRT

<213> Xenopus laevis

<220>

<223> XMMP mature

<400> 153

```
Phe Leu Asp Met Leu Met Tyr Ser Asn Lys Tyr Arg Glu Glu Gln Glu
 1               5                  10                  15

Ala Leu Gln Lys Ser Thr Gly Lys Val Phe Thr Lys Lys Leu Leu Lys
            20                  25                  30
Trp Arg Met Ile Gly Glu Gly Tyr Ser Asn Gln Leu Ser Ile Asn Glu
        35                  40                  45
Gln Arg Tyr Val Phe Arg Leu Ala Phe Arg Met Trp Ser Glu Val Met
    50                  55                  60
Pro Leu Asp Phe Glu Glu Asp Asn Thr Ser Pro Leu Ser Gln Ile Asp
65                  70                  75                  80

Ile Lys Leu Gly Phe Gly Arg Gly Arg His Leu Gly Cys Ser Arg Ala
                85                  90                  95
Phe Asp Gly Ser Gly Gln Glu Phe Ala His Ala Trp Phe Leu Gly Asp
            100                 105                 110
Ile His Phe Asp Asp Asp Glu His Phe Thr Ala Pro Ser Ser Glu His
        115                 120                 125
Gly Ile Ser Leu Leu Lys Val Ala Ala His Glu Ile Gly His Val Leu
    130                 135                 140

Gly Leu Ser His Ile His Arg Val Gly Ser Ile Met Gln Pro Asn Tyr
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln Asp Ser Gly Phe Glu Leu Asp Leu Ser Asp Arg Arg Ala
                165                 170                 175
Ile Gln Asn Leu Tyr Gly Ser Cys Glu Gly Pro Phe Asp Thr Ala Phe
            180                 185                 190
Asp Trp Ile Tyr Lys Glu Lys Asn Gln Tyr Gly Glu Leu Val Val Arg
        195                 200                 205

Tyr Asn Thr Tyr Phe Phe Arg Asn Ser Trp Tyr Trp Met Tyr Glu Asn
    210                 215                 220
Arg Ser Asn Arg Thr Arg Tyr Gly Asp Pro Leu Ala Ile Ala Asn Gly
225                 230                 235                 240
Trp His Gly Ile Pro Val Gln Asn Ile Asp Ala Phe Val His Val Trp
```

245 250 255

Thr Trp Thr Arg Asp Ala Ser Tyr Phe Phe Lys Gly Thr Gln Tyr Trp

260 265 270

Arg Tyr Asp Ser Glu Asn Asp Lys Ala Tyr Ala Glu Asp Ala Gln Gly

275 280 285

Lys Ser Tyr Pro Arg Leu Ile Ser Glu Gly Phe Pro Gly Ile Pro Ser

290 295 300

Pro Ile Asn Ala Ala Tyr Phe Asp Arg Arg Arg Gln Tyr Ile Tyr Phe

305 310 315 320

Phe Arg Asp Ser Gln Val Phe Ala Phe Asp Ile Asn Arg Asn Arg Val

325 330 335

Ala Pro Asp Phe Pro Lys Arg Ile Leu Asp Phe Phe Pro Ala Val Ala

340 345 350

Ala Asn Asn His Pro Lys Gly Asn Ile Asp Val Ala Tyr Tyr Ser Tyr

355 360 365

Thr Tyr Ser Ser Leu Phe Leu Phe Lys Gly Lys Glu Phe Trp Lys Val

370 375 380

Val Ser Asp Lys Asp Arg Arg Gln Asn Pro Ser Leu Pro Tyr Asn Gly

385 390 395 400

Leu Phe Pro Arg Arg Ala Ile Ser Gln Gln Trp Phe Asp Ile Cys Asn

405 410 415

Val His Pro Ser

420

<210> 154

<211> 1694

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> heparanase

<400> 154

gggcaccagc caagatgctg ctgcgctcga agcctgcgct gccgccgccg ctgatgctgc 60

tgctcctggg gccgctgggt cccctctccc ctggcgccct gccccgacct gcgcaagcac 120

aggacgtcgt ggacctggac ttcttcaccc aggagccgct gcacctggtg agcccctcgt 180

tcctgtccgt caccattgac gccaacctgg ccacggaccc gcggttcctc atcctcctgg 240

gttctccaaa gcttcgtacc ttggccagag gcttgtctcc tgcgtacctg aggtttggtg 300

gcaccaagac agacttccta attttcgatc ccaagaagga atcaaccttt gaagagagaa 360

gttactggca atctcaagtc aaccaggata tttgcaaata tggatccatc cctcctgatg 420

tggaggagaa gttacggttg gaatggccct accaggagca attgctactc cgagaacact 480

accagaaaaa gttcaagaac agcacctact caagaagctc tgtagatgtg ctatacactt 540

ttgcaaactg ctcaggactg gacttgatct ttggcctaaa tgcgttatta agaacagcag 600

atttgcagtg gaacagttct aatgctcagt tgctcctgga ctactgctct tccaaggggt 660

ataacatttc ttgggaacta ggcaatgaac ctaacagttt ccttaagaag gctgatattt 720

tcatcaatgg gtcgcagtta ggagaagatt ttattcaatt gcataaactt ctaagaaagt 780

ccaccttcaa aaatgcaaaa ctctatggtc ctgatgttgg tcagcctcga agaaagacgg 840

ctaagatgct gaagagcttc ctgaaggctg gtggagaagt gattgattca gttacatggc 900

atcactacta tttgaatgga cggactgcta ccagggaaga ttttctaaac cctgatgtat 960

tggacatttt tatttcatct gtgcaaaaag ttttccaggt ggttgagagc accaggcctg 1020

gcaagaaggt ctggttagga gaaacaagct ctgcatatgg aggcggagcg cccttgctat 1080

ccgacacctt tgcagctggc tttatgtggc tggataaatt gggcctgtca gcccgaatgg 1140

gaatagaagt ggtgatgagg caagtattct ttggagcagg aaactaccat ttagtggatg 1200

aaaacttcga tcctttacct gattattggc tatctcttct gttcaagaaa ttggtgggca 1260

ccaaggtgtt aatggcaagc gtgcaaggtt caaagagaag gaagcttcga gtataccttc 1320

attgcacaaa cactgacaat ccaaggtata aagaaggaga tttaactctg tatgccataa 1380

acctccataa tgtcaccaag tacttgcggt taccctatcc tttttctaac aagcaagtgg 1440

ataaatacct tctaagacct ttgggacctc atggattact ttccaaatct gtccaactca 1500

atggtctaac tctaaagatg gtggatgatc aaaccttgcc acctttaatg gaaaaacctc 1560

tccggccagg aagttcactg ggcttgccag ctttctcata tagtttttt gtgataagaa 1620

atgccaaagt tgctgcttgc atctgaaaat aaaatatact agtcctgaca ctgaaaaaaa 1680

aaaaaaaaaa aaaa 1694

<210> 155

<211> 543

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> heparanase precursor

<400> 155

Met Leu Leu Arg Ser Lys Pro Ala Leu Pro Pro Pro Leu Met Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Gly Pro Leu Gly Pro Leu Ser Pro Gly Ala Leu Pro Arg Pro
20 25 30

Ala Gln Ala Gln Asp Val Val Asp Leu Asp Phe Phe Thr Gln Glu Pro
35 40 45

Leu His Leu Val Ser Pro Ser Phe Leu Ser Val Thr Ile Asp Ala Asn
50 55 60

Leu Ala Thr Asp Pro Arg Phe Leu Ile Leu Leu Gly Ser Pro Lys Leu
65 70 75 80

Arg Thr Leu Ala Arg Gly Leu Ser Pro Ala Tyr Leu Arg Phe Gly Gly
85 90 95

Thr Lys Thr Asp Phe Leu Ile Phe Asp Pro Lys Lys Glu Ser Thr Phe
100 105 110

Glu Glu Arg Ser Tyr Trp Gln Ser Gln Val Asn Gln Asp Ile Cys Lys
115 120 125

Tyr Gly Ser Ile Pro Pro Asp Val Glu Glu Lys Leu Arg Leu Glu Trp
130 135 140

Pro Tyr Gln Glu Gln Leu Leu Leu Arg Glu His Tyr Gln Lys Lys Phe
145 150 155 160

Lys Asn Ser Thr Tyr Ser Arg Ser Ser Val Asp Val Leu Tyr Thr Phe
165 170 175

Ala Asn Cys Ser Gly Leu Asp Leu Ile Phe Gly Leu Asn Ala Leu Leu
180 185 190

Arg Thr Ala Asp Leu Gln Trp Asn Ser Ser Asn Ala Gln Leu Leu Leu
195 200 205

Asp Tyr Cys Ser Ser Lys Gly Tyr Asn Ile Ser Trp Glu Leu Gly Asn
210 215 220

Glu Pro Asn Ser Phe Leu Lys Lys Ala Asp Ile Phe Ile Asn Gly Ser

225 230 235 240

Gln Leu Gly Glu Asp Phe Ile Gln Leu His Lys Leu Leu Arg Lys Ser
245 250 255
Thr Phe Lys Asn Ala Lys Leu Tyr Gly Pro Asp Val Gly Gln Pro Arg
260 265 270
Arg Lys Thr Ala Lys Met Leu Lys Ser Phe Leu Lys Ala Gly Gly Glu
275 280 285
Val Ile Asp Ser Val Thr Trp His His Tyr Tyr Leu Asn Gly Arg Thr
290 295 300

Ala Thr Arg Glu Asp Phe Leu Asn Pro Asp Val Leu Asp Ile Phe Ile
305 310 315 320
Ser Ser Val Gln Lys Val Phe Gln Val Val Glu Ser Thr Arg Pro Gly
325 330 335
Lys Lys Val Trp Leu Gly Glu Thr Ser Ser Ala Tyr Gly Gly Gly Ala
340 345 350
Pro Leu Leu Ser Asp Thr Phe Ala Ala Gly Phe Met Trp Leu Asp Lys
355 360 365

Leu Gly Leu Ser Ala Arg Met Gly Ile Glu Val Val Met Arg Gln Val
370 375 380
Phe Phe Gly Ala Gly Asn Tyr His Leu Val Asp Glu Asn Phe Asp Pro
385 390 395 400
Leu Pro Asp Tyr Trp Leu Ser Leu Leu Phe Lys Lys Leu Val Gly Thr
405 410 415
Lys Val Leu Met Ala Ser Val Gln Gly Ser Lys Arg Arg Lys Leu Arg
420 425 430

Val Tyr Leu His Cys Thr Asn Thr Asp Asn Pro Arg Tyr Lys Glu Gly
435 440 445
Asp Leu Thr Leu Tyr Ala Ile Asn Leu His Asn Val Thr Lys Tyr Leu
450 455 460
Arg Leu Pro Tyr Pro Phe Ser Asn Lys Gln Val Asp Lys Tyr Leu Leu
465 470 475 480

Arg Pro Leu Gly Pro His Gly Leu Leu Ser Lys Ser Val Gln Leu Asn
485 490 495

Gly Leu Thr Leu Lys Met Val Asp Asp Gln Thr Leu Pro Pro Leu Met
500 505 510

Glu Lys Pro Leu Arg Pro Gly Ser Ser Leu Gly Leu Pro Ala Phe Ser
515 520 525

Tyr Ser Phe Phe Val Ile Arg Asn Ala Lys Val Ala Ala Cys Ile
530 535 540

<210> 156

<211> 460

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> heparanase mature

<220>

<223> heparanase 8 kDa subunit

<220>

<223> heparanase 50 kDa subunit

<400> 156

Gln Asp Val Val Asp Leu Asp Phe Phe Thr Gln Glu Pro Leu His Leu
1 5 10 15

Val Ser Pro Ser Phe Leu Ser Val Thr Ile Asp Ala Asn Leu Ala Thr
20 25 30

Asp Pro Arg Phe Leu Ile Leu Leu Gly Ser Pro Lys Leu Arg Thr Leu
35 40 45

Ala Arg Gly Leu Ser Pro Ala Tyr Leu Arg Phe Gly Gly Thr Lys Thr
50 55 60

Asp Phe Leu Ile Phe Asp Pro Lys Lys Glu Lys Lys Phe Lys Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Ser Arg Ser Ser Val Asp Val Leu Tyr Thr Phe Ala Asn Cys
85 90 95

Ser Gly Leu Asp Leu Ile Phe Gly Leu Asn Ala Leu Leu Arg Thr Ala

100 105 110

Asp Leu Gln Trp Asn Ser Ser Asn Ala Gln Leu Leu Leu Asp Tyr Cys

115 120 125

Ser Ser Lys Gly Tyr Asn Ile Ser Trp Glu Leu Gly Asn Glu Pro Asn

130 135 140

Ser Phe Leu Lys Lys Ala Asp Ile Phe Ile Asn Gly Ser Gln Leu Gly

145 150 155 160

Glu Asp Phe Ile Gln Leu His Lys Leu Leu Arg Lys Ser Thr Phe Lys

165 170 175

Asn Ala Lys Leu Tyr Gly Pro Asp Val Gly Gln Pro Arg Arg Lys Thr

180 185 190

Ala Lys Met Leu Lys Ser Phe Leu Lys Ala Gly Gly Glu Val Ile Asp

195 200 205

Ser Val Thr Trp His His Tyr Tyr Leu Asn Gly Arg Thr Ala Thr Arg

210 215 220

Glu Asp Phe Leu Asn Pro Asp Val Leu Asp Ile Phe Ile Ser Ser Val

225 230 235 240

Gln Lys Val Phe Gln Val Val Glu Ser Thr Arg Pro Gly Lys Lys Val

245 250 255

Trp Leu Gly Glu Thr Ser Ser Ala Tyr Gly Gly Gly Ala Pro Leu Leu

260 265 270

Ser Asp Thr Phe Ala Ala Gly Phe Met Trp Leu Asp Lys Leu Gly Leu

275 280 285

Ser Ala Arg Met Gly Ile Glu Val Val Met Arg Gln Val Phe Phe Gly

290 295 300

Ala Gly Asn Tyr His Leu Val Asp Glu Asn Phe Asp Pro Leu Pro Asp

305 310 315 320

Tyr Trp Leu Ser Leu Leu Phe Lys Lys Leu Val Gly Thr Lys Val Leu

325 330 335

Met Ala Ser Val Gln Gly Ser Lys Arg Arg Lys Leu Arg Val Tyr Leu

340 345 350

His Cys Thr Asn Thr Asp Asn Pro Arg Tyr Lys Glu Gly Asp Leu Thr

355 360 365

Leu Tyr Ala Ile Asn Leu His Asn Val Thr Lys Tyr Leu Arg Leu Pro

370 375 380

Tyr Pro Phe Ser Asn Lys Gln Val Asp Lys Tyr Leu Leu Arg Pro Leu

385 390 395 400

Gly Pro His Gly Leu Leu Ser Lys Ser Val Gln Leu Asn Gly Leu Thr

405 410 415

Leu Lys Met Val Asp Asp Gln Thr Leu Pro Pro Leu Met Glu Lys Pro

420 425 430

Leu Arg Pro Gly Ser Ser Leu Gly Leu Pro Ala Phe Ser Tyr Ser Phe

435 440 445

Phe Val Ile Arg Asn Ala Lys Val Ala Ala Cys Ile

450 455 460

<210> 157

<211> 4670

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> ADAMTS-1

<400> 157

gcactcgctg gaaagcggct ccgagccagg ggctattgca aagccagggt gcgctaccgg 60

acggagaggg gagagccctg agcagagtga gcaacatcgc agccaaggcg gaggccgaag 120

aggggcgcca ggcaccaatc tccgcgttgc ctcagccccg gaggcgcccc agagcgcttc 180

ttgtcccagc agagccactc tgcctgcgcc tgcctctcag tgtctccaac tttgcgctgg 240

aagaaaaact tcccgcgcgc cggcagaact gcagcgcctc cttttagtga ctccgggagc 300

ttcggctgta gccggctctg cgcgcccttc caacgaataa tagaaattgt taattttaac 360

aatccagagc aggccaacga ggctttgctc tcccgacccg aactaaaggt ccctcgctcc 420

gtgcgctgct acgagcggtg tctcctgggg ctccaatgca gcgagctgtg cccgaggggt 480

tcggaaggcg caagctgggc agcgacatgg ggaacgcgga gcgggctccg gggtctcgga 540

gctttgggcc cgtacccacg ctgctgctgc tcgccgcggc gctactggcc gtgtcggacg 600

cactcgggcg cccctccgag gaggacgagg agctagtggt gccggagctg gagcgcgccc 660

cgggacacgg gaccacgcgc ctccgcctgc acgcctttga ccagcagctg gatctggagc 720

tgcggcccga cagcagcttt ttggcgcccg gcttcacgct ccagaacgtg gggcgcaaat 780

ccgggtccga gacgccgctt ccggaaaccg acctggcgca ctgcttctac tccggcaccg 840

tgaatggcga tcccagctcg gctgccgccc tcagcctctg cgagggcgtg cgcggcgcct 900

tctacctgct gggggaggcg tatttcatcc agccgctgcc cgccgccagc gagcgcctcg 960

ccaccgccgc cccaggggag aagccgccgg caccactaca gttccacctc ctgcggcgga 1020

atcggcaggg cgacgtcggc ggcacgtgcg gggtcgtgga cgacgagccc cggccgactg 1080

ggaaagcgga gaccgaagac gaggacgaag ggactgaggg cgaggacgaa ggggctcagt 1140

ggtcgccgca ggacccggca ctgcaaggcg taggacagcc cacaggaact ggaagcataa 1200

gaaagaagcg atttgtgtcc agtcaccgct atgtggaaac catgcttgtg gcagaccagt 1260

cgatggcaga attccacggc agtggtctaa agcattacct tctcacgttg ttttcggtgg 1320

cagccagatt gtacaaacac cccagcattc gtaattcagt tagcctggtg gtggtgaaga 1380

tcttggtcat ccacgatgaa cagaaggggc cggaagtgac ctccaatgct gccctcactc 1440

tgcggaactt ttgcaactgg cagaagcagc acaacccacc cagtgaccgg gatgcagagc 1500

actatgacac agcaattctt ttcaccagac aggacttgtg tgggtcccag acatgtgata 1560

ctcttgggat ggctgatgtt ggaactgtgt gtgatccgag cagaagctgc tccgtcatag 1620

aagatgatgg tttacaagct gccttcacca cagcccatga attaggccac gtgtttaaca 1680

tgccacatga tgatgcaaag cagtgtgcca gccttaatgg tgtgaaccag gattcccaca 1740

tgatggcgtc aatgctttcc aacctggacc acagccagcc ttggtctcct tgcagtgcct 1800

acatgattac atcatttctg gataatggtc atggggaatg tttgatggac aagcctcaga 1860

atcccataca gctcccaggc gatctccctg gcacctcgta cgatgccaac cggcagtgcc 1920

agtttacatt tggggaggac tccaaacact gccccgatgc agccagcaca tgtagcacct 1980

tgtggtgtac cggcacctct ggtggggtgc tggtgtgtca aaccaaacac ttcccgtggg 2040

cggatggcac cagctgtgga gaagggaaat ggtgtatcaa cggcaagtgt gtgaacaaaa 2100

ccgacagaaa gcattttgat acgccttttc atggaagctg gggaatgtgg gggccttggg 2160

gagactgttc gagaacgtgc ggtggaggag tccagtacac gatgagggaa tgtgacaacc 2220

cagtcccaaa gaatggaggg aagtactgtg aaggcaaacg agtgcgctac agatcctgta 2280

accttgagga ctgtccagac aataatggaa aaacctttag agaggaacaa tgtgaagcac 2340

acaacgagtt ttcaaaagct tcctttggga gtgggcctgc ggtggaatgg attcccaagt 2400

acgctggcgt ctcaccaaag gacaggtgca agctcatctg ccaagccaaa ggcattggct 2460

acttcttcgt tttgcagccc aaggttgtag atggtactcc atgtagccca gattccacct 2520

ctgtctgtgt gcaaggacag tgtgtaaaag ctggttgtga tcgcatcata gactccaaaa 2580

agaagtttga taaatgtggt gtttgcgggg gaaatggatc tacttgtaaa aaaatatcag 2640

gatcagttac tagtgcaaaa cctggatatc atgatatcat cacaattcca actggagcca 2700

ccaacatcga agtgaaacag cggaaccaga ggggatccag gaacaatggc agctttcttg 2760

ccatcaaagc tgctgatggc acatatattc ttaatggtga ctacactttg tccaccttag 2820

agcaagacat tatgtacaaa ggtgttgtct tgaggtacag cggctcctct gcggcattgg 2880

aaagaattcg cagctttagc cctctcaaag agcccttgac catccaggtt cttactgtgg 2940

gcaatgccct tcgacctaaa attaaataca cctacttcgt aaagaagaag aaggaatctt 3000

tcaatgctat ccccactttt tcagcatggg tcattgaaga gtggggcgaa tgttctaagt 3060

catgtgaatt gggttggcag agaagactgg tagaatgccg agacattaat ggacagcctg 3120

cttccgagtg tgcaaaggaa gtgaagccag ccagcaccag accttgtgca gaccatccct 3180

gcccccagtg gcagctgggg gagtggtcat catgttctaa gacctgtggg aagggttaca 3240

aaaaaagaag cttgaagtgt ctgtcccatg atggaggggt gttatctcat gagagctgtg 3300

atcctttaaa gaaacctaaa catttcatag acttttgcac aatggcagaa tgcagttaag 3360

tggtttaagt ggtgttagct ttgagggcaa ggcaaagtga ggaagggctg gtgcagggaa 3420

agcaagaagg ctggagggat ccagcgtatc ttgccagtaa ccagtgaggt gtatcagtaa 3480

ggtgggatta tgggggtaga tagaaaagga gttgaatcat cagagtaaac tgccagttgc 3540

aaatttgata ggatagttag tgaggattat taacctctga gcagtgatat agcataataa 3600

agccccgggc attattatta ttatttcttt tgttacatct attacaagtt tagaaaaaac 3660

aaagcaattg tcaaaaaaag ttagaactat tacaacccct gtttcctggt acttatcaaa 3720

tacttagtat catgggggtt gggaaatgaa aagtaggaga aaagtgagat tttactaaga 3780

cctgttttac tttacctcac taacaatggg gggagaaagg agtacaaata ggatctttga 3840

ccagcactgt ttatggctgc tatggtttca gagaatgttt atacattatt tctaccgaga 3900

attaaaactt cagattgttc aacatgagag aaaggctcag caacgtgaaa taacgcaaat 3960

ggcttcctct ttccttttt ggaccatctc agtctttatt tgtgtaattc attttgagga 4020

aaaaacaact ccatgtattt attcaagtgc attaaagtct acaatggaaa aaaagcagtg 4080

aagcattaga tgctggtaaa agctagagga gacacaatga gcttagtacc tccaacttcc 4140

tttctttcct accatgtaac cctgctttgg gaatatggat gtaaagaagt aacttgtgtc 4200

tcatgaaaat cagtacaatc acacaaggag gatgaaacgc cggaacaaaa atgaggtgtg 4260

tagaacaggg tcccacaggt ttggggacat tgagatcact tgtcttgtgg tggggaggct 4320

gctgaggggt agcaggtcca tctccagcag ctggtccaac agtcgtatcc tggtgaatgt 4380

ctgttcagct cttctgtgag aatatgattt tttccatatg tatatagtaa aatatgttac 4440

tataaattac atgtacttta taagtattgg tttgggtgtt ccttccaaga aggactatag 4500

ttagtaataa atgcctataa taacatattt atttttatac atttatttct aatgaaaaaa 4560

acttttaaat tatatcgctt ttgtggaagt gcatataaaa tagagtattt atacaatata 4620

tgttactaga aataaaagaa cacttttgga aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 4670

<210> 158

<211> 967

<212> PRT

<213> Homo sapiens `

<220>

<223> ADAMTS- precursor

<400> 158

Met Gln Arg Ala Val Pro Glu Gly Phe Gly Arg Arg Lys Leu Gly Ser
1 5 10 15

Asp Met Gly Asn Ala Glu Arg Ala Pro Gly Ser Arg Ser Phe Gly Pro
20 25 30

Val Pro Thr Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Leu Leu Ala Val Ser Asp
35 40 45

Ala Leu Gly Arg Pro Ser Glu Glu Asp Glu Glu Leu Val Val Pro Glu
50 55 60

Leu Glu Arg Ala Pro Gly His Gly Thr Thr Arg Leu Arg Leu His Ala
65 70 75 80

Phe Asp Gln Gln Leu Asp Leu Glu Leu Arg Pro Asp Ser Ser Phe Leu
85 90 95

Ala Pro Gly Phe Thr Leu Gln Asn Val Gly Arg Lys Ser Gly Ser Glu
100 105 110

Thr Pro Leu Pro Glu Thr Asp Leu Ala His Cys Phe Tyr Ser Gly Thr
115 120 125

Val Asn Gly Asp Pro Ser Ser Ala Ala Ala Leu Ser Leu Cys Glu Gly
130 135 140

Val Arg Gly Ala Phe Tyr Leu Leu Gly Glu Ala Tyr Phe Ile Gln Pro

145 150 155 160

Leu Pro Ala Ala Ser Glu Arg Leu Ala Thr Ala Ala Pro Gly Glu Lys
165 170 175
Pro Pro Ala Pro Leu Gln Phe His Leu Leu Arg Arg Asn Arg Gln Gly
180 185 190
Asp Val Gly Gly Thr Cys Gly Val Val Asp Asp Glu Pro Arg Pro Thr
195 200 205
Gly Lys Ala Glu Thr Glu Asp Glu Asp Glu Gly Thr Glu Gly Glu Asp
210 215 220

Glu Gly Ala Gln Trp Ser Pro Gln Asp Pro Ala Leu Gln Gly Val Gly
225 230 235 240
Gln Pro Thr Gly Thr Gly Ser Ile Arg Lys Lys Arg Phe Val Ser Ser
245 250 255
His Arg Tyr Val Glu Thr Met Leu Val Ala Asp Gln Ser Met Ala Glu
260 265 270
Phe His Gly Ser Gly Leu Lys His Tyr Leu Leu Thr Leu Phe Ser Val
275 280 285

Ala Ala Arg Leu Tyr Lys His Pro Ser Ile Arg Asn Ser Val Ser Leu
290 295 300
Val Val Val Lys Ile Leu Val Ile His Asp Glu Gln Lys Gly Pro Glu
305 310 315 320
Val Thr Ser Asn Ala Ala Leu Thr Leu Arg Asn Phe Cys Asn Trp Gln
325 330 335
Lys Gln His Asn Pro Pro Ser Asp Arg Asp Ala Glu His Tyr Asp Thr
340 345 350

Ala Ile Leu Phe Thr Arg Gln Asp Leu Cys Gly Ser Gln Thr Cys Asp
355 360 365
Thr Leu Gly Met Ala Asp Val Gly Thr Val Cys Asp Pro Ser Arg Ser
370 375 380
Cys Ser Val Ile Glu Asp Asp Gly Leu Gln Ala Ala Phe Thr Thr Ala
385 390 395 400

```
His Glu Leu Gly His Val Phe Asn Met Pro His Asp Asp Ala Lys Gln
                405                 410                 415

Cys Ala Ser Leu Asn Gly Val Asn Gln Asp Ser His Met Met Ala Ser
            420                 425                 430
Met Leu Ser Asn Leu Asp His Ser Gln Pro Trp Ser Pro Cys Ser Ala
        435                 440                 445
Tyr Met Ile Thr Ser Phe Leu Asp Asn Gly His Gly Glu Cys Leu Met
    450                 455                 460
Asp Lys Pro Gln Asn Pro Ile Gln Leu Pro Gly Asp Leu Pro Gly Thr
465                 470                 475                 480

Ser Tyr Asp Ala Asn Arg Gln Cys Gln Phe Thr Phe Gly Glu Asp Ser
                485                 490                 495
Lys His Cys Pro Asp Ala Ala Ser Thr Cys Ser Thr Leu Trp Cys Thr
            500                 505                 510
Gly Thr Ser Gly Gly Val Leu Val Cys Gln Thr Lys His Phe Pro Trp
        515                 520                 525
Ala Asp Gly Thr Ser Cys Gly Glu Gly Lys Trp Cys Ile Asn Gly Lys
    530                 535                 540

Cys Val Asn Lys Thr Asp Arg Lys His Phe Asp Thr Pro Phe His Gly
545                 550                 555                 560
Ser Trp Gly Met Trp Gly Pro Trp Gly Asp Cys Ser Arg Thr Cys Gly
                565                 570                 575
Gly Gly Val Gln Tyr Thr Met Arg Glu Cys Asp Asn Pro Val Pro Lys
            580                 585                 590
Asn Gly Gly Lys Tyr Cys Glu Gly Lys Arg Val Arg Tyr Arg Ser Cys
        595                 600                 605

Asn Leu Glu Asp Cys Pro Asp Asn Asn Gly Lys Thr Phe Arg Glu Glu
    610                 615                 620
Gln Cys Glu Ala His Asn Glu Phe Ser Lys Ala Ser Phe Gly Ser Gly
625                 630                 635                 640
Pro Ala Val Glu Trp Ile Pro Lys Tyr Ala Gly Val Ser Pro Lys Asp
```

645 650 655

Arg Cys Lys Leu Ile Cys Gln Ala Lys Gly Ile Gly Tyr Phe Phe Val

660 665 670

Leu Gln Pro Lys Val Val Asp Gly Thr Pro Cys Ser Pro Asp Ser Thr

675 680 685

Ser Val Cys Val Gln Gly Gln Cys Val Lys Ala Gly Cys Asp Arg Ile

690 695 700

Ile Asp Ser Lys Lys Lys Phe Asp Lys Cys Gly Val Cys Gly Gly Asn

705 710 715 720

Gly Ser Thr Cys Lys Lys Ile Ser Gly Ser Val Thr Ser Ala Lys Pro

725 730 735

Gly Tyr His Asp Ile Ile Thr Ile Pro Thr Gly Ala Thr Asn Ile Glu

740 745 750

Val Lys Gln Arg Asn Gln Arg Gly Ser Arg Asn Asn Gly Ser Phe Leu

755 760 765

Ala Ile Lys Ala Ala Asp Gly Thr Tyr Ile Leu Asn Gly Asp Tyr Thr

770 775 780

Leu Ser Thr Leu Glu Gln Asp Ile Met Tyr Lys Gly Val Val Leu Arg

785 790 795 800

Tyr Ser Gly Ser Ser Ala Ala Leu Glu Arg Ile Arg Ser Phe Ser Pro

805 810 815

Leu Lys Glu Pro Leu Thr Ile Gln Val Leu Thr Val Gly Asn Ala Leu

820 825 830

Arg Pro Lys Ile Lys Tyr Thr Tyr Phe Val Lys Lys Lys Lys Glu Ser

835 840 845

Phe Asn Ala Ile Pro Thr Phe Ser Ala Trp Val Ile Glu Glu Trp Gly

850 855 860

Glu Cys Ser Lys Ser Cys Glu Leu Gly Trp Gln Arg Arg Leu Val Glu

865 870 875 880

Cys Arg Asp Ile Asn Gly Gln Pro Ala Ser Glu Cys Ala Lys Glu Val

885 890 895

Lys Pro Ala Ser Thr Arg Pro Cys Ala Asp His Pro Cys Pro Gln Trp
900 905 910
Gln Leu Gly Glu Trp Ser Ser Cys Ser Lys Thr Cys Gly Lys Gly Tyr
915 920 925

Lys Lys Arg Ser Leu Lys Cys Leu Ser His Asp Gly Gly Val Leu Ser
930 935 940
His Glu Ser Cys Asp Pro Leu Lys Lys Pro Lys His Phe Ile Asp Phe
945 950 955 960
Cys Thr Met Ala Glu Cys Ser
965

<210> 159
<211> 715
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> ADAMTS-1 mature
<400> 159
Phe Val Ser Ser His Arg Tyr Val Glu Thr Met Leu Val Ala Asp Gln
1 5 10 15

Ser Met Ala Glu Phe His Gly Ser Gly Leu Lys His Tyr Leu Leu Thr
20 25 30
Leu Phe Ser Val Ala Ala Arg Leu Tyr Lys His Pro Ser Ile Arg Asn
35 40 45
Ser Val Ser Leu Val Val Val Lys Ile Leu Val Ile His Asp Glu Gln
50 55 60
Lys Gly Pro Glu Val Thr Ser Asn Ala Ala Leu Thr Leu Arg Asn Phe
65 70 75 80

Cys Asn Trp Gln Lys Gln His Asn Pro Pro Ser Asp Arg Asp Ala Glu
85 90 95
His Tyr Asp Thr Ala Ile Leu Phe Thr Arg Gln Asp Leu Cys Gly Ser
100 105 110
Gln Thr Cys Asp Thr Leu Gly Met Ala Asp Val Gly Thr Val Cys Asp

115 120 125

Pro Ser Arg Ser Cys Ser Val Ile Glu Asp Asp Gly Leu Gln Ala Ala

130 135 140

Phe Thr Thr Ala His Glu Leu Gly His Val Phe Asn Met Pro His Asp

145 150 155 160

Asp Ala Lys Gln Cys Ala Ser Leu Asn Gly Val Asn Gln Asp Ser His

165 170 175

Met Met Ala Ser Met Leu Ser Asn Leu Asp His Ser Gln Pro Trp Ser

180 185 190

Pro Cys Ser Ala Tyr Met Ile Thr Ser Phe Leu Asp Asn Gly His Gly

195 200 205

Glu Cys Leu Met Asp Lys Pro Gln Asn Pro Ile Gln Leu Pro Gly Asp

210 215 220

Leu Pro Gly Thr Ser Tyr Asp Ala Asn Arg Gln Cys Gln Phe Thr Phe

225 230 235 240

Gly Glu Asp Ser Lys His Cys Pro Asp Ala Ala Ser Thr Cys Ser Thr

245 250 255

Leu Trp Cys Thr Gly Thr Ser Gly Gly Val Leu Val Cys Gln Thr Lys

260 265 270

His Phe Pro Trp Ala Asp Gly Thr Ser Cys Gly Glu Gly Lys Trp Cys

275 280 285

Ile Asn Gly Lys Cys Val Asn Lys Thr Asp Arg Lys His Phe Asp Thr

290 295 300

Pro Phe His Gly Ser Trp Gly Met Trp Gly Pro Trp Gly Asp Cys Ser

305 310 315 320

Arg Thr Cys Gly Gly Gly Val Gln Tyr Thr Met Arg Glu Cys Asp Asn

325 330 335

Pro Val Pro Lys Asn Gly Gly Lys Tyr Cys Glu Gly Lys Arg Val Arg

340 345 350

Tyr Arg Ser Cys Asn Leu Glu Asp Cys Pro Asp Asn Asn Gly Lys Thr

355 360 365

```
Phe Arg Glu Glu Gln Cys Glu Ala His Asn Glu Phe Ser Lys Ala Ser
    370                 375                 380
Phe Gly Ser Gly Pro Ala Val Glu Trp Ile Pro Lys Tyr Ala Gly Val
385                 390                 395                 400

Ser Pro Lys Asp Arg Cys Lys Leu Ile Cys Gln Ala Lys Gly Ile Gly
                405                 410                 415
Tyr Phe Phe Val Leu Gln Pro Lys Val Val Asp Gly Thr Pro Cys Ser
            420                 425                 430
Pro Asp Ser Thr Ser Val Cys Val Gln Gly Gln Cys Val Lys Ala Gly
        435                 440                 445
Cys Asp Arg Ile Ile Asp Ser Lys Lys Lys Phe Asp Lys Cys Gly Val
    450                 455                 460

Cys Gly Gly Asn Gly Ser Thr Cys Lys Lys Ile Ser Gly Ser Val Thr
465                 470                 475                 480
Ser Ala Lys Pro Gly Tyr His Asp Ile Ile Thr Ile Pro Thr Gly Ala
                485                 490                 495
Thr Asn Ile Glu Val Lys Gln Arg Asn Gln Arg Gly Ser Arg Asn Asn
            500                 505                 510
Gly Ser Phe Leu Ala Ile Lys Ala Ala Asp Gly Thr Tyr Ile Leu Asn
        515                 520                 525

Gly Asp Tyr Thr Leu Ser Thr Leu Glu Gln Asp Ile Met Tyr Lys Gly
    530                 535                 540
Val Val Leu Arg Tyr Ser Gly Ser Ser Ala Ala Leu Glu Arg Ile Arg
545                 550                 555                 560
Ser Phe Ser Pro Leu Lys Glu Pro Leu Thr Ile Gln Val Leu Thr Val
                565                 570                 575
Gly Asn Ala Leu Arg Pro Lys Ile Lys Tyr Thr Tyr Phe Val Lys Lys
            580                 585                 590

Lys Lys Glu Ser Phe Asn Ala Ile Pro Thr Phe Ser Ala Trp Val Ile
        595                 600                 605
Glu Glu Trp Gly Glu Cys Ser Lys Ser Cys Glu Leu Gly Trp Gln Arg
```

610 615 620

Arg Leu Val Glu Cys Arg Asp Ile Asn Gly Gln Pro Ala Ser Glu Cys

625 630 635 640

Ala Lys Glu Val Lys Pro Ala Ser Thr Arg Pro Cys Ala Asp His Pro

645 650 655

Cys Pro Gln Trp Gln Leu Gly Glu Trp Ser Ser Cys Ser Lys Thr Cys

660 665 670

Gly Lys Gly Tyr Lys Lys Arg Ser Leu Lys Cys Leu Ser His Asp Gly

675 680 685

Gly Val Leu Ser His Glu Ser Cys Asp Pro Leu Lys Lys Pro Lys His

690 695 700

Phe Ile Asp Phe Cys Thr Met Ala Glu Cys Ser

705 710 715

<210> 160

<211> 3636

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> ADAMTS-2

<400> 160

atggatccgc cggcgggagc cgctcgccgc ctgctctgcc ccgcgctgct gctgctgctg 60

ctgctgctgc cgccgccgct cctgccgccg ccgccgccgc ccgcgaacgc caggctcgcc 120

gccgccgccg acccccccagg cgggcccctg gggcacggag cggagcgcat cctggcggtg 180

cccgtgcgca ctgacgccca gggccgcttg gtgtcccacg tggtgtcggc agctacgtcc 240

agagcagggg tacgagcccg cagggccgcc ccggtccgga ccccgagctt ccccggaggc 300

aacgaggagg agcctggcag tcacctcttc tacaatgtca cggtctttgg ccgagacctg 360

cacctgcggc tgcggcccaa cgcccgcctc gtggcgcccg gggccactat ggagtggcag 420

ggcgagaagg gcaccacccg cgtggagccc ctgctcggga gctgtctcta cgtcggagac 480

gtggccggcc tagccgaagc ctcctctgtg gcgctcagca actgcgatgg gctggctggt 540

ctgatccgga tggaggagga ggagttcttc atcgaaccct tggagaaggg gctggcggcg 600

caggaggctg agcaaggccg tgtgcatgtg gtgtatcgcc ggccacccac gtcccctcct 660

ctcgggggggc cacaggccct ggacacaggg gcctccctgg acagcctgga cagcctcagc 720

cgcgccctgg gcgtcctaga ggagcacgcc aacagctcga ggcggagggc acgcaggcat 780

gctgcagacg atgactacaa catcgaggtc ctgctgggcg tggatgactc tgtggtgcag 840

ttccacggga aggagcacgt acagaagtac ctgctgacac tcatgaacat tgtcaatgaa 900

atctaccatg acgagtcctt gggtgcccac atcaacgtgg tcctggtgcg gatcatcctc 960

ctgagctatg gaaagtccat gagcctcatc gagatcggga acccctctca gagcctggag 1020

aatgtctgcc gctgggccta cctccagcag aagccagaca cgggccacga tgaataccac 1080

gatcacgcca tcttcctcac acggcaggac tttgggcctt ccggcatgca aggctatgct 1140

cctgtcaccg gcatgtgcca tccggtccgc agctgcaccc tgaaccatga ggacggcttc 1200

tcctcagcgt ttgtggtggc ccatgagact ggccacgtgc tgggcatgga gcacgacggg 1260

cagggcaacc gctgtggcga cgaggtgcgg ctgggcagca tcatggcgcc cctggtgcag 1320

gccgccttcc accgcttcca ctggtcccgc tgcagccagc aggagctgag ccgctacctg 1380

cactcctatg actgcctgct ggatgacccc ttcgcccacg actggccggc gctgccccag 1440

ctcccgggac tgcactactc catgaacgag caatgccgct ttgacttcgg cctgggctac 1500

atgatgtgca cggcgttccg gacctttgac ccctgcaagc agctgtggtg cagccatcct 1560

gacaacccct acttttgcaa gaccaagaag gggccccccc tggacgggac tatgtgtgca 1620

cctggcaagc attgttttaa aggacactgc atctggctga cacctgacat cctcaaacgg 1680

gacggcagct ggggcgcttg gagtccgttt ggctcctgct cacgtacctg tggcacgggc 1740

gtgaagttca ggacccgcca gtgtgacaac ccacacccgg ccaacggggg ccgcacctgc 1800

tcgggccttg cctacgactt ccagctctgc agccgccagg actgccccga ctccctggct 1860

gacttccgcg aggagcagtg ccgccagtgg gacctgtact tcgagcacgg cgacgcccag 1920

caccactggc tgccccacga gcaccgggat gccaaggaga gatgccacct gtactgcgag 1980

tccagggaga ccggggaggt ggtgtccatg aagcgcatgg tgcatgatgg gacgcgctgc 2040

tcctacaagg acgccttcag cctctgtgtg cgcggggact gcaggaaggt gggctgtgac 2100

ggtgtgatcg gctccagcaa gcaggaagac aagtgtggcg tgtgcggagg ggacaacagc 2160

cactgcaaag tggtcaaggg cacgttcaca cggtcaccca agaagcatgg ttacatcaag 2220

atgtttgaga tccctgcagg agccagacac ctgctcattc aggaggtaga cgccaccagc 2280

caccatctgg ccgtcaagaa cctggagaca ggcaagttca tcttaaatga agagaatgac 2340

gtggatgcca gttccaaaac cttcattgcc atgggcgtgg agtgggagta cagagacgag 2400

gacggccggg agacgctgca gaccatgggc cccctccacg gcaccatcac cgttctggtc 2460

atcccggtgg gagacacccg ggtctcactg acgtacaaat acatgatcca tgaggactca 2520

ctgaatgtcg atgacaacaa cgtcctggaa gaggactctg tggtctacga gtgggccctg 2580

aagaagtggt ctccgtgctc caagccctgt ggcggagggt cccagttcac caagtatggc 2640

tgccgccgga ggctggacca caagatggta caccgtggct tctgtgccgc cctctcgaag 2700

cccaaagcca tccgcagagc gtgcaaccca caggaatgct cccagccagt gtgggtcaca 2760

ggcgaatggg agccatgtag ccagacctgt gggcggacag gcatgcaggt gcgctccgtg 2820

cgctgcattc agccgctaca cgacaacacc acccgctccg tgcacgccaa gcactgcaat 2880

gacgcccggc ccgagagccg ccgggcctgc agccgcgagc tctgccctgg tcgttggcga 2940

gccgggccct ggtcccagtg ctcagtaacc tgtggcaacg gcacccagga gcggccagtg 3000

ccctgccgca ccgcggacga cagcttcggc atctgccagg aggagcgtcc tgagacagcg 3060

aggacctgca ggcttggccc ctgtccccga aacatctcag atccctccaa gaagagctac 3120

gtagttcagt ggctgtcccg cccggacccc gactcgccca tccggaagat ctcgtcaaag 3180

ggccactgcc aaggcgacaa gtcaatattc tgtaggatgg aagtcttgtc ccgctattgc 3240

tccatcccag gctacaacaa gctgtcctgc aagtcctgta acctgtacaa caacctcacc 3300

aacgtggagg gcaggataga gccaccgcct gggaagcaca acgacattga cgtgttcatg 3360

cctaccctcc cagtgcccac tgtagccatg gaggtgcggc catcaccaag cacccccctg 3420

gaggtccctc tcaatgcctc cagcaccaat gccacagagg atcacccaga aaccaatgcc 3480

gtagatgaac cctacaaaat ccatggcctg gaagatgaag tccagccacc caacctaatc 3540

cctcgacgac cgagccccta tgaaaagacc agaaaccaaa gaatccaaga gctcattgat 3600

gagatgcgga agaaagagat gctcggaaag ttctaa 3636

<210> 161

<211> 1211

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> ADAMTS-2 precursor

<400> 161

Met Asp Pro Pro Ala Gly Ala Ala Arg Arg Leu Leu Cys Pro Ala Leu
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Pro Pro Pro Leu Leu Pro Pro Pro Pro
20 25 30

Pro Pro Ala Asn Ala Arg Leu Ala Ala Ala Ala Asp Pro Pro Gly Gly
35 40 45

Pro Leu Gly His Gly Ala Glu Arg Ile Leu Ala Val Pro Val Arg Thr

50 55 60

Asp Ala Gln Gly Arg Leu Val Ser His Val Val Ser Ala Ala Thr Ser
65 70 75 80
Arg Ala Gly Val Arg Ala Arg Arg Ala Ala Pro Val Arg Thr Pro Ser
85 90 95
Phe Pro Gly Gly Asn Glu Glu Glu Pro Gly Ser His Leu Phe Tyr Asn
100 105 110
Val Thr Val Phe Gly Arg Asp Leu His Leu Arg Leu Arg Pro Asn Ala
115 120 125

Arg Leu Val Ala Pro Gly Ala Thr Met Glu Trp Gln Gly Glu Lys Gly
130 135 140
Thr Thr Arg Val Glu Pro Leu Leu Gly Ser Cys Leu Tyr Val Gly Asp
145 150 155 160
Val Ala Gly Leu Ala Glu Ala Ser Ser Val Ala Leu Ser Asn Cys Asp
165 170 175
Gly Leu Ala Gly Leu Ile Arg Met Glu Glu Glu Glu Phe Phe Ile Glu
180 185 190

Pro Leu Glu Lys Gly Leu Ala Ala Gln Glu Ala Glu Gln Gly Arg Val
195 200 205
His Val Val Tyr Arg Arg Pro Pro Thr Ser Pro Pro Leu Gly Gly Pro
210 215 220
Gln Ala Leu Asp Thr Gly Ala Ser Leu Asp Ser Leu Asp Ser Leu Ser
225 230 235 240
Arg Ala Leu Gly Val Leu Glu Glu His Ala Asn Ser Ser Arg Arg Arg
245 250 255

Ala Arg Arg His Ala Ala Asp Asp Asp Tyr Asn Ile Glu Val Leu Leu
260 265 270
Gly Val Asp Asp Ser Val Val Gln Phe His Gly Lys Glu His Val Gln
275 280 285
Lys Tyr Leu Leu Thr Leu Met Asn Ile Val Asn Glu Ile Tyr His Asp
290 295 300

Glu Ser Leu Gly Ala His Ile Asn Val Val Leu Val Arg Ile Ile Leu
305 310 315 320

Leu Ser Tyr Gly Lys Ser Met Ser Leu Ile Glu Ile Gly Asn Pro Ser
325 330 335
Gln Ser Leu Glu Asn Val Cys Arg Trp Ala Tyr Leu Gln Gln Lys Pro
340 345 350
Asp Thr Gly His Asp Glu Tyr His Asp His Ala Ile Phe Leu Thr Arg
355 360 365
Gln Asp Phe Gly Pro Ser Gly Met Gln Gly Tyr Ala Pro Val Thr Gly
370 375 380

Met Cys His Pro Val Arg Ser Cys Thr Leu Asn His Glu Asp Gly Phe
385 390 395 400
Ser Ser Ala Phe Val Val Ala His Glu Thr Gly His Val Leu Gly Met
405 410 415
Glu His Asp Gly Gln Gly Asn Arg Cys Gly Asp Glu Val Arg Leu Gly
420 425 430
Ser Ile Met Ala Pro Leu Val Gln Ala Ala Phe His Arg Phe His Trp
435 440 445

Ser Arg Cys Ser Gln Gln Glu Leu Ser Arg Tyr Leu His Ser Tyr Asp
450 455 460
Cys Leu Leu Asp Asp Pro Phe Ala His Asp Trp Pro Ala Leu Pro Gln
465 470 475 480
Leu Pro Gly Leu His Tyr Ser Met Asn Glu Gln Cys Arg Phe Asp Phe
485 490 495
Gly Leu Gly Tyr Met Met Cys Thr Ala Phe Arg Thr Phe Asp Pro Cys
500 505 510

Lys Gln Leu Trp Cys Ser His Pro Asp Asn Pro Tyr Phe Cys Lys Thr
515 520 525
Lys Lys Gly Pro Pro Leu Asp Gly Thr Met Cys Ala Pro Gly Lys His
530 535 540
Cys Phe Lys Gly His Cys Ile Trp Leu Thr Pro Asp Ile Leu Lys Arg

545 550 555 560

Asp Gly Ser Trp Gly Ala Trp Ser Pro Phe Gly Ser Cys Ser Arg Thr

565 570 575

Cys Gly Thr Gly Val Lys Phe Arg Thr Arg Gln Cys Asp Asn Pro His

580 585 590

Pro Ala Asn Gly Gly Arg Thr Cys Ser Gly Leu Ala Tyr Asp Phe Gln

595 600 605

Leu Cys Ser Arg Gln Asp Cys Pro Asp Ser Leu Ala Asp Phe Arg Glu

610 615 620

Glu Gln Cys Arg Gln Trp Asp Leu Tyr Phe Glu His Gly Asp Ala Gln

625 630 635 640

His His Trp Leu Pro His Glu His Arg Asp Ala Lys Glu Arg Cys His

645 650 655

Leu Tyr Cys Glu Ser Arg Glu Thr Gly Glu Val Val Ser Met Lys Arg

660 665 670

Met Val His Asp Gly Thr Arg Cys Ser Tyr Lys Asp Ala Phe Ser Leu

675 680 685

Cys Val Arg Gly Asp Cys Arg Lys Val Gly Cys Asp Gly Val Ile Gly

690 695 700

Ser Ser Lys Gln Glu Asp Lys Cys Gly Val Cys Gly Gly Asp Asn Ser

705 710 715 720

His Cys Lys Val Val Lys Gly Thr Phe Thr Arg Ser Pro Lys Lys His

725 730 735

Gly Tyr Ile Lys Met Phe Glu Ile Pro Ala Gly Ala Arg His Leu Leu

740 745 750

Ile Gln Glu Val Asp Ala Thr Ser His His Leu Ala Val Lys Asn Leu

755 760 765

Glu Thr Gly Lys Phe Ile Leu Asn Glu Glu Asn Asp Val Asp Ala Ser

770 775 780

Ser Lys Thr Phe Ile Ala Met Gly Val Glu Trp Glu Tyr Arg Asp Glu

785 790 795 800

Asp Gly Arg Glu Thr Leu Gln Thr Met Gly Pro Leu His Gly Thr Ile
805 810 815
Thr Val Leu Val Ile Pro Val Gly Asp Thr Arg Val Ser Leu Thr Tyr
820 825 830

Lys Tyr Met Ile His Glu Asp Ser Leu Asn Val Asp Asp Asn Asn Val
835 840 845
Leu Glu Glu Asp Ser Val Val Tyr Glu Trp Ala Leu Lys Lys Trp Ser
850 855 860
Pro Cys Ser Lys Pro Cys Gly Gly Gly Ser Gln Phe Thr Lys Tyr Gly
865 870 875 880
Cys Arg Arg Arg Leu Asp His Lys Met Val His Arg Gly Phe Cys Ala
885 890 895

Ala Leu Ser Lys Pro Lys Ala Ile Arg Arg Ala Cys Asn Pro Gln Glu
900 905 910
Cys Ser Gln Pro Val Trp Val Thr Gly Glu Trp Glu Pro Cys Ser Gln
915 920 925
Thr Cys Gly Arg Thr Gly Met Gln Val Arg Ser Val Arg Cys Ile Gln
930 935 940
Pro Leu His Asp Asn Thr Thr Arg Ser Val His Ala Lys His Cys Asn
945 950 955 960

Asp Ala Arg Pro Glu Ser Arg Arg Ala Cys Ser Arg Glu Leu Cys Pro
965 970 975
Gly Arg Trp Arg Ala Gly Pro Trp Ser Gln Cys Ser Val Thr Cys Gly
980 985 990
Asn Gly Thr Gln Glu Arg Pro Val Pro Cys Arg Thr Ala Asp Asp Ser
995 1000 1005
Phe Gly Ile Cys Gln Glu Glu Arg Pro Glu Thr Ala Arg Thr Cys Arg
1010 1015 1020

Leu Gly Pro Cys Pro Arg Asn Ile Ser Asp Pro Ser Lys Lys Ser Tyr
1025 1030 1035 1040
Val Val Gln Trp Leu Ser Arg Pro Asp Pro Asp Ser Pro Ile Arg Lys

1045 1050 1055

Ile Ser Ser Lys Gly His Cys Gln Gly Asp Lys Ser Ile Phe Cys Arg

1060 1065 1070

Met Glu Val Leu Ser Arg Tyr Cys Ser Ile Pro Gly Tyr Asn Lys Leu

1075 1080 1085

Ser Cys Lys Ser Cys Asn Leu Tyr Asn Asn Leu Thr Asn Val Glu Gly

1090 1095 1100

Arg Ile Glu Pro Pro Pro Gly Lys His Asn Asp Ile Asp Val Phe Met

1105 1110 1115 1120

Pro Thr Leu Pro Val Pro Thr Val Ala Met Glu Val Arg Pro Ser Pro

1125 1130 1135

Ser Thr Pro Leu Glu Val Pro Leu Asn Ala Ser Ser Thr Asn Ala Thr

1140 1145 1150

Glu Asp His Pro Glu Thr Asn Ala Val Asp Glu Pro Tyr Lys Ile His

1155 1160 1165

Gly Leu Glu Asp Glu Val Gln Pro Pro Asn Leu Ile Pro Arg Arg Pro

1170 1175 1180

Ser Pro Tyr Glu Lys Thr Arg Asn Gln Arg Ile Gln Glu Leu Ile Asp

1185 1190 1195 1200

Glu Met Arg Lys Lys Glu Met Leu Gly Lys Phe

1205 1210

<210> 162

<211> 958

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> ADAMTS-2 mature

<400> 162

Arg Arg Arg Ala Arg Arg His Ala Ala Asp Asp Asp Tyr Asn Ile Glu

1 5 10 15

Val Leu Leu Gly Val Asp Asp Ser Val Val Gln Phe His Gly Lys Glu

20 25 30

```
His Val Gln Lys Tyr Leu Leu Thr Leu Met Asn Ile Val Asn Glu Ile
        35                  40                  45
Tyr His Asp Glu Ser Leu Gly Ala His Ile Asn Val Val Leu Val Arg


    50                  55                  60
Ile Ile Leu Leu Ser Tyr Gly Lys Ser Met Ser Leu Ile Glu Ile Gly
65                  70                  75                  80
Asn Pro Ser Gln Ser Leu Glu Asn Val Cys Arg Trp Ala Tyr Leu Gln
                85                  90                  95
Gln Lys Pro Asp Thr Gly His Asp Glu Tyr His Asp His Ala Ile Phe
            100                 105                 110
Leu Thr Arg Gln Asp Phe Gly Pro Ser Gly Met Gln Gly Tyr Ala Pro


        115                 120                 125
Val Thr Gly Met Cys His Pro Val Arg Ser Cys Thr Leu Asn His Glu
    130                 135                 140
Asp Gly Phe Ser Ser Ala Phe Val Val Ala His Glu Thr Gly His Val
145                 150                 155                 160
Leu Gly Met Glu His Asp Gly Gln Gly Asn Arg Cys Gly Asp Glu Val
                165                 170                 175
Arg Leu Gly Ser Ile Met Ala Pro Leu Val Gln Ala Ala Phe His Arg


            180                 185                 190
Phe His Trp Ser Arg Cys Ser Gln Gln Glu Leu Ser Arg Tyr Leu His
        195                 200                 205
Ser Tyr Asp Cys Leu Leu Asp Asp Pro Phe Ala His Asp Trp Pro Ala
    210                 215                 220
Leu Pro Gln Leu Pro Gly Leu His Tyr Ser Met Asn Glu Gln Cys Arg
225                 230                 235                 240
Phe Asp Phe Gly Leu Gly Tyr Met Met Cys Thr Ala Phe Arg Thr Phe


                245                 250                 255
Asp Pro Cys Lys Gln Leu Trp Cys Ser His Pro Asp Asn Pro Tyr Phe
            260                 265                 270
Cys Lys Thr Lys Lys Gly Pro Pro Leu Asp Gly Thr Met Cys Ala Pro
```

275 280 285

Gly Lys His Cys Phe Lys Gly His Cys Ile Trp Leu Thr Pro Asp Ile

290 295 300

Leu Lys Arg Asp Gly Ser Trp Gly Ala Trp Ser Pro Phe Gly Ser Cys

305 310 315 320

Ser Arg Thr Cys Gly Thr Gly Val Lys Phe Arg Thr Arg Gln Cys Asp

325 330 335

Asn Pro His Pro Ala Asn Gly Gly Arg Thr Cys Ser Gly Leu Ala Tyr

340 345 350

Asp Phe Gln Leu Cys Ser Arg Gln Asp Cys Pro Asp Ser Leu Ala Asp

355 360 365

Phe Arg Glu Glu Gln Cys Arg Gln Trp Asp Leu Tyr Phe Glu His Gly

370 375 380

Asp Ala Gln His His Trp Leu Pro His Glu His Arg Asp Ala Lys Glu

385 390 395 400

Arg Cys His Leu Tyr Cys Glu Ser Arg Glu Thr Gly Glu Val Val Ser

405 410 415

Met Lys Arg Met Val His Asp Gly Thr Arg Cys Ser Tyr Lys Asp Ala

420 425 430

Phe Ser Leu Cys Val Arg Gly Asp Cys Arg Lys Val Gly Cys Asp Gly

435 440 445

Val Ile Gly Ser Ser Lys Gln Glu Asp Lys Cys Gly Val Cys Gly Gly

450 455 460

Asp Asn Ser His Cys Lys Val Val Lys Gly Thr Phe Thr Arg Ser Pro

465 470 475 480

Lys Lys His Gly Tyr Ile Lys Met Phe Glu Ile Pro Ala Gly Ala Arg

485 490 495

His Leu Leu Ile Gln Glu Val Asp Ala Thr Ser His His Leu Ala Val

500 505 510

Lys Asn Leu Glu Thr Gly Lys Phe Ile Leu Asn Glu Glu Asn Asp Val

515 520 525

Asp Ala Ser Ser Lys Thr Phe Ile Ala Met Gly Val Glu Trp Glu Tyr
530 535 540
Arg Asp Glu Asp Gly Arg Glu Thr Leu Gln Thr Met Gly Pro Leu His
545 550 555 560
Gly Thr Ile Thr Val Leu Val Ile Pro Val Gly Asp Thr Arg Val Ser

565 570 575
Leu Thr Tyr Lys Tyr Met Ile His Glu Asp Ser Leu Asn Val Asp Asp
580 585 590
Asn Asn Val Leu Glu Glu Asp Ser Val Val Tyr Glu Trp Ala Leu Lys
595 600 605
Lys Trp Ser Pro Cys Ser Lys Pro Cys Gly Gly Gly Ser Gln Phe Thr
610 615 620
Lys Tyr Gly Cys Arg Arg Arg Leu Asp His Lys Met Val His Arg Gly

625 630 635 640
Phe Cys Ala Ala Leu Ser Lys Pro Lys Ala Ile Arg Arg Ala Cys Asn
645 650 655
Pro Gln Glu Cys Ser Gln Pro Val Trp Val Thr Gly Glu Trp Glu Pro
660 665 670
Cys Ser Gln Thr Cys Gly Arg Thr Gly Met Gln Val Arg Ser Val Arg
675 680 685
Cys Ile Gln Pro Leu His Asp Asn Thr Thr Arg Ser Val His Ala Lys

690 695 700
His Cys Asn Asp Ala Arg Pro Glu Ser Arg Arg Ala Cys Ser Arg Glu
705 710 715 720
Leu Cys Pro Gly Arg Trp Arg Ala Gly Pro Trp Ser Gln Cys Ser Val
725 730 735
Thr Cys Gly Asn Gly Thr Gln Glu Arg Pro Val Pro Cys Arg Thr Ala
740 745 750
Asp Asp Ser Phe Gly Ile Cys Gln Glu Glu Arg Pro Glu Thr Ala Arg

755 760 765
Thr Cys Arg Leu Gly Pro Cys Pro Arg Asn Ile Ser Asp Pro Ser Lys

770 775 780

Lys Ser Tyr Val Val Gln Trp Leu Ser Arg Pro Asp Pro Asp Ser Pro

785 790 795 800

Ile Arg Lys Ile Ser Ser Lys Gly His Cys Gln Gly Asp Lys Ser Ile

805 810 815

Phe Cys Arg Met Glu Val Leu Ser Arg Tyr Cys Ser Ile Pro Gly Tyr

820 825 830

Asn Lys Leu Ser Cys Lys Ser Cys Asn Leu Tyr Asn Asn Leu Thr Asn

835 840 845

Val Glu Gly Arg Ile Glu Pro Pro Pro Gly Lys His Asn Asp Ile Asp

850 855 860

Val Phe Met Pro Thr Leu Pro Val Pro Thr Val Ala Met Glu Val Arg

865 870 875 880

Pro Ser Pro Ser Thr Pro Leu Glu Val Pro Leu Asn Ala Ser Ser Thr

885 890 895

Asn Ala Thr Glu Asp His Pro Glu Thr Asn Ala Val Asp Glu Pro Tyr

900 905 910

Lys Ile His Gly Leu Glu Asp Glu Val Gln Pro Pro Asn Leu Ile Pro

915 920 925

Arg Arg Pro Ser Pro Tyr Glu Lys Thr Arg Asn Gln Arg Ile Gln Glu

930 935 940

Leu Ile Asp Glu Met Arg Lys Lys Glu Met Leu Gly Lys Phe

945 950 955

<210> 163

<211> 5821

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> ADAMTS-3

<400> 163

gctttgccca gtagttggaa agtgaactcg actcgtgatg gttctcctgt cactttggtt 60

gatagcagcc gctctggtag aggttaggac ttcagctgat ggacaagctg gtaatgaaga 120

aatggtgcaa atagatttac caataaagag atatagagag tatgagctgg tgactccagt 180

cagcacaaat ctagaaggac gctatctctc ccatactctt tctgcgagtc acaaaaagag 240

gtcagcgagg gacgtgtctt ccaaccctga gcagttgttc tttaacatca cggcatttgg 300

aaaagatttt catctgcgac taaagcccaa cactcaacta gtagctcctg gggctgttgt 360

ggagtggcat gagacatctc tggtgcctgg gaatataacc gatcccatta acaaccatca 420

accaggaagt gctacgtata gaatccggaa aacagagcct ttgcagacta actgtgctta 480

tgttggtgac atcgtggaca ttccaggaac ctctgttgcc atcagcaact gtgatggtct 540

ggctggaatg ataaaaagtg ataatgaaga gtatttcatt gaacccttgg aaagaggtaa 600

acagatggag gaagaaaaag gaaggattca tgttgtctac aagagatcag ctgtagaaca 660

ggctcccata gacatgtcca aagacttcca ctacagagag tcggacctgg aaggccttga 720

tgatctaggt actgtttatg gcaacatcca ccagcagctg aatgaaacaa tgagacgccg 780

cagacacgcg ggagaaaacg attacaatat cgaggtactg ctgggagtgg atgactctgt 840

ggtccgtttc catggcaaag agcacgtcca aaactacctc ctgaccctaa tgaacattgt 900

gaatgaaatt taccatgatg agtccctcgg agtgcatata aatgtggtcc tggtgcgcat 960

gataatgctg ggatatgcaa agtccatcag cctcatagaa aggggaaacc catccagaag 1020

cttggagaat gtgtgtcgct gggcgtccca acagcaaaga tctgatctca accactctga 1080

acaccatgac catgcaattt ttttaaccag gcaagacttt ggacctgctg gaatgcaagg 1140

atatgctcca gtcaccggca tgtgtcatcc agtgagaagt tgtaccctga atcatgagga 1200

tggtttttca tctgcttttg tagtagccca tgaaacgggc catgtgttgg gaatggagca 1260

tgatggacaa ggcaacaggt gtggtgatga gactgctatg ggaagtgtca tggctccctt 1320

ggtacaagca gcattccatc gttaccactg gtcccgatgc agtggtcaag aactgaaaag 1380

atatatccat tcctatgact gtctccttga tgacccttt gatcatgatt ggcctaaact 1440

cccagaactt cctggaatca attattctat ggatgagcaa tgtcgttttg attttggtgt 1500

tggctataaa atgtgcaccg cgttccgaac ctttgaccca tgtaaacagc tgtggtgtag 1560

ccatcctgat aatccctact tttgtaagac taaaaaggga cctccacttg atgggactga 1620

atgtgctgct ggaaaatggt gctataaggg tcattgcatg tggaagaatg ctaatcagca 1680

aaaacaagat ggcaattggg ggtcatggac taaatttggc tcctgttctc ggacatgtgg 1740

aactggtgtt cgtttcagaa cacgccagtg caataatccc atgcccatca atggtggtca 1800

ggattgtcct ggtgttaatt ttgagtacca gctttgtaac acagaagaat gccaaaaaca 1860

ctttgaggac ttcagagcac agcagtgtca gcagcgaaac tcccactttg aataccagaa 1920

taccaaacac cactggttgc catatgaaca tcctgacccc aagaaaagat gccaccttta 1980

ctgtcagtcc aaggagactg gagatgttgc ttacatgaaa caactggtgc atgatggaac 2040

gcactgttct tacaaagatc catatagcat atgtgtgcga ggagagtgtg tgaaagtggg 2100

ctgtgataaa gaaattggtt ctaataaggt tgaggataag tgtggtgtct gtggaggaga 2160

taattcccac tgccgaaccg tgaaggggac atttaccaga actcccagga agcttgggta 2220

ccttaagatg tttgatatac cccctggggc tagacatgtg ttaatccaag aagacgaggc 2280

ttctcctcat attcttgcta ttaagaacca ggctacaggc cattatattt taaatggcaa 2340

aggggaggaa gccaagtcgc ggaccttcat agatcttggt gtggagtggg attataacat 2400

tgaagatgac attgaaagtc ttcacaccga tggaccttta catgatcctg ttattgtttt 2460

gattatacct caagaaaatg atacccgctc tagcctgaca tataagtaca tcatccatga 2520

agactctgta cctacaatca acagcaacaa tgtcatccag gaagaattag atacttttga 2580

gtgggctttg aagagctggt ctcagtgttc caaaccctgt ggtggaggtt tccagtacac 2640

taaatatgga tgccgtagga aaagtgataa taaaatggtc catcgcagct tctgtgaggc 2700

caacaaaaag ccgaaaccta ttagacgaat gtgcaatatt caagagtgta cacatccact 2760

ctgggtagca gaagaatggg aacactgcac caaaacctgt ggaagttctg gctatcagct 2820

tcgcactgta cgctgccttc agccactcct tgatggcacc aaccgctctg tgcacagcaa 2880

atactgcatg ggtgaccgtc ccgagagccg ccggccctgt aacagagtgc cctgccctgc 2940

acagtggaaa acaggaccct ggagtgagtg ttcagtgacc tgcggtgaag gaacggaggt 3000

gaggcaggtc ctctgcaggg ctggggacca ctgtgatggt gaaaagcctg agtcggtcag 3060

agcctgtcaa ctgcctcctt gtaatgatga accatgtttg ggagacaagt ccatattctg 3120

tcaaatggaa gtgttggcac gatactgctc cataccaggt tataacaagt tatgttgtga 3180

gtcctgcagc aagcgcagta gcaccctgcc accaccatac cttctagaag ctgctgaaac 3240

tcatgatgat gtcatctcta accctagtga cctccctaga tctctagtga tgcctacatc 3300

tttggttcct tatcattcag agacccctgc aaagaagatg tctttgagta gcatctcttc 3360

agtgggaggt ccaaatgcat atgctgcttt caggccaaac agtaaacctg atggtgctaa 3420

tttacgccag aggagtgctc agcaagcagg aagtaagact gtgagactgg tcaccgtacc 3480

atcctcccca cccaccaaga gggtccacct cagttcagct tcacaaatgg ctgctgcttc 3540

cttctttgca gccagtgatt caataggtgc ttcttctcag gcaagaacct caaagaaaga 3600

tggaaagatc attgacaaca gacgtccgac aagatcatcc accttagaaa gatgagaaag 3660

tgaaccaaaa aggctagaaa ccagaggaaa acctggacaa cctctctctt cccatggtgc 3720

atatgcttgt ttaaagtgga aatctctata gatcgtcagc tcattttatc tgtaattgga 3780

agaacagaaa gtgctggctc actttctagt tgctttcatc ctccttttgt tctgcattga 3840

ctcatttacc agaattcatt ggaagaaatc accaaagatt attacaaaag aaaaatatgt 3900

tgctaagatt gtgttggtcg ctctctgaag cagaaaaggg actggaacca attgtgcata 3960

tcagctgact ttttgtttgt tttagaaaag ttacagtaaa aattaaaaag agataccaat 4020

ggtttacact ttaacaagaa attttggata tggaacaaag aattcttaga cttgtattcc 4080

tatttatcta tattagaaat attgtatgag caaatttgca gctgttgtgt aaatactgta 4140

tattgcaaaa atcagtatta ttttaagaga tgtgttctca aatgattgtt tactatatta 4200

catttctgga tgttctaggt gcctgtcgtt gagtattgcc ttgtttgaca ttctataggt 4260

taattttcaa agcagagtat tacaaaagag aagttagaat tacagctact gacaatataa 4320

agggttttgt tgaatcaaca atgtgatacg taaattatag aaaaagaaaa gaaacacaaa 4380

agctatagat atacagatat cagcttacct attgccttct atacttataa tttaaaggat 4440

tggtgtctta gtacacttgt ggtcacaggg atcaacgaat agtaaataat gaactcgtgc 4500

aagacaaaac tgaaaccctc tttccaggac ctcagtaggc accgttgagg tgtcctttgt 4560

ttttgtgtgt gtgtgttctt ttttaatttt cgcattgttg acagatacaa acagttatac 4620

tcaatgtact gtaataatcg caaaggaaaa agttttggga taacttattt gtatgttggt 4680

agctgagaaa aatatcatca gtctagaatt gatatttgag tatagtagag ctttggggct 4740

ttgaaggcag gttcaagaaa gcatatgtcg atggttgaga tatttatttt ccatatggtt 4800

catgttcaaa tgttcacaac cacaatgcat ctgactgcaa taatgtgcta ataatttatg 4860

tcagtagtca ccttgctcac agcaaagcca gaaatgctct ctccagggag tagatgtaaa 4920

gtacttgtac atagaattca gaactgaaga tatttattaa aagttgattt tttttcttga 4980

tagtattttt atgtactaaa tatttacact aatatcaatt acatattttg gtaaactaga 5040

gagacataat tagagatgca tgctttgttc tgtgcataga gacctttaag caaactacta 5100

cagccaactc aaaagctaaa actgaacaaa tttgatgtta tgcaaacatc ttgcattttt 5160

agtagttgat attaagttga tgacttgttt cccttcaagg aaacattaaa ttgtatggac 5220

tcagctagct gttcaatgaa attgtgaatt agaaacattt ttaaaagttt ttgaaagaga 5280

taagtgcatc atgaattaca tgtacatgag aggagatagt gatatcagca taatgatttt 5340

gaggtcagta cctgagctgt ctaaaaatat attatacaaa ctaaaatgta gatgaattaa 5400

cctctcaaag cacagaatgt gcaagaactt ttgcatttta atcgttgtaa actaacagct 5460

taaactattg actctatacc tctaaagaat tgctgctact ttgtgcaaga actttgaagg 5520

tcaaattagg caaattccag atagtaaaac aatccctaag ccttaagtct ttttttttc 5580

ctaaaaattc ccatagaata aaattctctc tagtttactt gtgtgtgcat acatctcatc 5640

cacaggggaa gataaagatg gtcacacaaa cagtttccat aaagatgtac atattcatta 5700

tacttctgac ctttgggctt tcttttctac taagctaaaa attccttttt atcaaagtgt 5760

acactactga tgctgtttgt tgtactgaga gcacgtacca ataaaaatgt taacaaaata 5820

t 5821

<210> 164

<211> 1205

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> ADAMTS-3 precursor

<400> 164

Met Val Leu Leu Ser Leu Trp Leu Ile Ala Ala Ala Leu Val Glu Val

1 5 10 15

Arg Thr Ser Ala Asp Gly Gln Ala Gly Asn Glu Glu Met Val Gln Ile

20 25 30

Asp Leu Pro Ile Lys Arg Tyr Arg Glu Tyr Glu Leu Val Thr Pro Val

35 40 45

Ser Thr Asn Leu Glu Gly Arg Tyr Leu Ser His Thr Leu Ser Ala Ser

50 55 60

His Lys Lys Arg Ser Ala Arg Asp Val Ser Ser Asn Pro Glu Gln Leu

65 70 75 80

Phe Phe Asn Ile Thr Ala Phe Gly Lys Asp Phe His Leu Arg Leu Lys

85 90 95

Pro Asn Thr Gln Leu Val Ala Pro Gly Ala Val Val Glu Trp His Glu

100 105 110

Thr Ser Leu Val Pro Gly Asn Ile Thr Asp Pro Ile Asn Asn His Gln

115 120 125

Pro Gly Ser Ala Thr Tyr Arg Ile Arg Lys Thr Glu Pro Leu Gln Thr

130 135 140

Asn Cys Ala Tyr Val Gly Asp Ile Val Asp Ile Pro Gly Thr Ser Val

145 150 155 160

Ala Ile Ser Asn Cys Asp Gly Leu Ala Gly Met Ile Lys Ser Asp Asn

165 170 175

Glu Glu Tyr Phe Ile Glu Pro Leu Glu Arg Gly Lys Gln Met Glu Glu
180 185 190
Glu Lys Gly Arg Ile His Val Val Tyr Lys Arg Ser Ala Val Glu Gln

195 200 205
Ala Pro Ile Asp Met Ser Lys Asp Phe His Tyr Arg Glu Ser Asp Leu
210 215 220
Glu Gly Leu Asp Asp Leu Gly Thr Val Tyr Gly Asn Ile His Gln Gln
225 230 235 240
Leu Asn Glu Thr Met Arg Arg Arg Arg His Ala Gly Glu Asn Asp Tyr
245 250 255
Asn Ile Glu Val Leu Leu Gly Val Asp Asp Ser Val Val Arg Phe His

260 265 270
Gly Lys Glu His Val Gln Asn Tyr Leu Leu Thr Leu Met Asn Ile Val
275 280 285
Asn Glu Ile Tyr His Asp Glu Ser Leu Gly Val His Ile Asn Val Val
290 295 300
Leu Val Arg Met Ile Met Leu Gly Tyr Ala Lys Ser Ile Ser Leu Ile
305 310 315 320
Glu Arg Gly Asn Pro Ser Arg Ser Leu Glu Asn Val Cys Arg Trp Ala

325 330 335
Ser Gln Gln Gln Arg Ser Asp Leu Asn His Ser Glu His His Asp His
340 345 350
Ala Ile Phe Leu Thr Arg Gln Asp Phe Gly Pro Ala Gly Met Gln Gly
355 360 365
Tyr Ala Pro Val Thr Gly Met Cys His Pro Val Arg Ser Cys Thr Leu
370 375 380
Asn His Glu Asp Gly Phe Ser Ser Ala Phe Val Val Ala His Glu Thr

385 390 395 400
Gly His Val Leu Gly Met Glu His Asp Gly Gln Gly Asn Arg Cys Gly
405 410 415
Asp Glu Thr Ala Met Gly Ser Val Met Ala Pro Leu Val Gln Ala Ala

420 425 430

Phe His Arg Tyr His Trp Ser Arg Cys Ser Gly Gln Glu Leu Lys Arg

435 440 445

Tyr Ile His Ser Tyr Asp Cys Leu Leu Asp Asp Pro Phe Asp His Asp

450 455 460

Trp Pro Lys Leu Pro Glu Leu Pro Gly Ile Asn Tyr Ser Met Asp Glu

465 470 475 480

Gln Cys Arg Phe Asp Phe Gly Val Gly Tyr Lys Met Cys Thr Ala Phe

485 490 495

Arg Thr Phe Asp Pro Cys Lys Gln Leu Trp Cys Ser His Pro Asp Asn

500 505 510

Pro Tyr Phe Cys Lys Thr Lys Lys Gly Pro Pro Leu Asp Gly Thr Glu

515 520 525

Cys Ala Ala Gly Lys Trp Cys Tyr Lys Gly His Cys Met Trp Lys Asn

530 535 540

Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Gly Asn Trp Gly Ser Trp Thr Lys Phe

545 550 555 560

Gly Ser Cys Ser Arg Thr Cys Gly Thr Gly Val Arg Phe Arg Thr Arg

565 570 575

Gln Cys Asn Asn Pro Met Pro Ile Asn Gly Gly Gln Asp Cys Pro Gly

580 585 590

Val Asn Phe Glu Tyr Gln Leu Cys Asn Thr Glu Glu Cys Gln Lys His

595 600 605

Phe Glu Asp Phe Arg Ala Gln Gln Cys Gln Gln Arg Asn Ser His Phe

610 615 620

Glu Tyr Gln Asn Thr Lys His His Trp Leu Pro Tyr Glu His Pro Asp

625 630 635 640

Pro Lys Lys Arg Cys His Leu Tyr Cys Gln Ser Lys Glu Thr Gly Asp

645 650 655

Val Ala Tyr Met Lys Gln Leu Val His Asp Gly Thr His Cys Ser Tyr

660 665 670

Lys Asp Pro Tyr Ser Ile Cys Val Arg Gly Glu Cys Val Lys Val Gly
675 680 685
Cys Asp Lys Glu Ile Gly Ser Asn Lys Val Glu Asp Lys Cys Gly Val
690 695 700
Cys Gly Gly Asp Asn Ser His Cys Arg Thr Val Lys Gly Thr Phe Thr

705 710 715 720
Arg Thr Pro Arg Lys Leu Gly Tyr Leu Lys Met Phe Asp Ile Pro Pro
725 730 735
Gly Ala Arg His Val Leu Ile Gln Glu Asp Glu Ala Ser Pro His Ile
740 745 750
Leu Ala Ile Lys Asn Gln Ala Thr Gly His Tyr Ile Leu Asn Gly Lys
755 760 765
Gly Glu Glu Ala Lys Ser Arg Thr Phe Ile Asp Leu Gly Val Glu Trp

770 775 780
Asp Tyr Asn Ile Glu Asp Asp Ile Glu Ser Leu His Thr Asp Gly Pro
785 790 795 800
Leu His Asp Pro Val Ile Val Leu Ile Ile Pro Gln Glu Asn Asp Thr
805 810 815
Arg Ser Ser Leu Thr Tyr Lys Tyr Ile Ile His Glu Asp Ser Val Pro
820 825 830
Thr Ile Asn Ser Asn Asn Val Ile Gln Glu Glu Leu Asp Thr Phe Glu

835 840 845
Trp Ala Leu Lys Ser Trp Ser Gln Val Ser Lys Pro Cys Gly Gly Gly
850 855 860
Phe Gln Tyr Thr Lys Tyr Gly Cys Arg Arg Lys Ser Asp Asn Lys Met
865 870 875 880
Val His Arg Ser Phe Cys Glu Ala Asn Lys Lys Pro Lys Pro Ile Arg
885 890 895
Arg Met Cys Asn Ile Gln Glu Cys Thr His Pro Leu Trp Val Ala Glu

900 905 910
Glu Trp Glu His Cys Thr Lys Thr Cys Gly Ser Ser Gly Tyr Gln Leu

915 920 925

Arg Thr Val Arg Cys Leu Gln Pro Leu Leu Asp Gly Thr Asn Arg Ser

930 935 940

Val His Ser Lys Tyr Cys Met Gly Asp Arg Pro Glu Ser Arg Arg Pro

945 950 955 960

Cys Asn Arg Val Pro Cys Pro Ala Gln Trp Lys Thr Gly Pro Trp Ser

965 970 975

Glu Cys Ser Val Thr Cys Gly Glu Gly Thr Glu Val Arg Gln Val Leu

980 985 990

Cys Arg Ala Gly Asp His Cys Asp Gly Glu Lys Pro Glu Ser Val Arg

995 1000 1005

Ala Cys Gln Leu Pro Pro Cys Asn Asp Glu Pro Cys Leu Gly Asp Lys

1010 1015 1020

Ser Ile Phe Cys Gln Met Glu Val Leu Ala Arg Tyr Cys Ser Ile Pro

1025 1030 1035 1040

Gly Tyr Asn Lys Leu Cys Cys Glu Ser Cys Ser Lys Arg Ser Ser Thr

1045 1050 1055

Leu Pro Pro Pro Tyr Leu Leu Glu Ala Ala Glu Thr His Asp Asp Val

1060 1065 1070

Ile Ser Asn Pro Ser Asp Leu Pro Arg Ser Leu Val Met Pro Thr Ser

1075 1080 1085

Leu Val Pro Tyr His Ser Glu Thr Pro Ala Lys Lys Met Ser Leu Ser

1090 1095 1100

Ser Ile Ser Ser Val Gly Gly Pro Asn Ala Tyr Ala Ala Phe Arg Pro

1105 1110 1115 1120

Asn Ser Lys Pro Asp Gly Ala Asn Leu Arg Gln Arg Ser Ala Gln Gln

1125 1130 1135

Ala Gly Ser Lys Thr Val Arg Leu Val Thr Val Pro Ser Ser Pro Pro

1140 1145 1150

Thr Lys Arg Val His Leu Ser Ser Ala Ser Gln Met Ala Ala Ala Ser

1155 1160 1165

Phe Phe Ala Ala Ser Asp Ser Ile Gly Ala Ser Ser Gln Ala Arg Thr

1170 1175 1180

Ser Lys Lys Asp Gly Lys Ile Ile Asp Asn Arg Arg Pro Thr Arg Ser

1185 1190 1195 1200

Ser Thr Leu Glu Arg

1205

<210> 165

<211> 4342

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> ADAMTS-4

<400> 165

gggagaaccc acagggagac ccacagacac atatgcacga gagagacaga ggaggaaaga 60

gacagagaca aaggcacagc ggaagaaggc agagacaggg caggcacaga agcggcccag 120

acagagtcct acagagggag aggccagaga agctgcagaa gacacaggca gggagagaca 180

aagatccagg aaaggagggc tcaggaggag agtttggaga agccagaccc ctgggcacct 240

ctcccaagcc caaggactaa gttttctcca tttcctttaa cggtcctcag cccttctgaa 300

aactttgcct ctgaccttgg caggagtcca agcccccagg ctacagagag gagctttcca 360

aagctagggt gtggaggact tggtgcccta gacggcctca gtccctccca gctgcagtac 420

cagtgccatg tcccagacag gctcgcatcc cgggaggggc ttggcagggc gctggctgtg 480

gggagcccaa ccctgcctcc tgctccccat tgtgccgctc tcctggctgg tgtggctgct 540

tctgctactg ctggcctctc tcctgccctc agcccggctg gccagccccc tcccccggga 600

ggaggagatc gtgtttccag agaagctcaa cggcagcgtc ctgcctggct cgggcgcccc 660

tgccaggctg ttgtgccgct tgcaggcctt tggggagacg ctgctactag agctggagca 720

ggactccggt gtgcaggtcg aggggctgac agtgcagtac ctgggccagg cgcctgagct 780

gctgggtgga gcagagcctg gcacctacct gactggcacc atcaatggag atccggagtc 840

ggtggcatct ctgcactggg atgggggagc cctgttaggc gtgttacaat atcggggggc 900

tgaactccac ctccagcccc tggagggagg cacccctaac tctgctgggg gacctggggc 960

tcacatccta cgccggaaga gtcctgccag cggtcaaggt cccatgtgca acgtcaaggc 1020

tcctcttgga agccccagcc ccagaccccg aagagccaag cgctttgctt cactgagtag 1080

atttgtggag acactggtgg tggcagatga caagatggcc gcattccacg gtgcggggct 1140

aaagcgctac ctgctaacag tgatggcagc agcagccaag gccttcaagc acccaagcat 1200

ccgcaatcct gtcagcttgg tggtgactcg gctagtgatc ctggggtcag gcgaggaggg 1260

gccccaagtg gggcccagtg ctgcccagac cctgcgcagc ttctgtgcct ggcagcgggg 1320

cctcaacacc cctgaggact cggaccctga ccactttgac acagccattc tgtttacccg 1380

tcaggacctg tgtggagtct ccacttgcga cacgctgggt atggctgatg tgggcaccgt 1440

ctgtgacccg gctcggagct gtgccattgt ggaggatgat gggctccagt cagccttcac 1500

tgctgctcat gaactgggtc atgtcttcaa catgctccat gacaactcca agccatgcat 1560

cagtttgaat gggcctttga gcacctctcg ccatgtcatg gcccctgtga tggctcatgt 1620

ggatcctgag gagccctggt ccccctgcag tgcccgcttc atcactgact tcctggacaa 1680

tggctatggg cactgtctct tagacaaacc agaggctcca ttgcatctgc ctgtgacttt 1740

ccctggcaag gactatgatg ctgaccgcca gtgccagctg accttcgggc ccgactcacg 1800

ccattgtcca cagctgccgc cgccctgtgc tgccctctgg tgctctggcc acctcaatgg 1860

ccatgccatg tgccagacca aacactcgcc ctgggccgat ggcacaccct gcgggcccgc 1920

acaggcctgc atgggtggtc gctgcctcca catggaccag ctccaggact tcaatattcc 1980

acaggctggt ggctggggtc cttggggacc atggggtgac tgctctcgga cctgtggggg 2040

tggtgtccag ttctcctccc gagactgcac gaggcctgtc ccccggaatg gtggcaagta 2100

ctgtgagggc cgccgtaccc gcttccgctc ctgcaacact gaggactgcc caactggctc 2160

agccctgacc ttccgcgagg agcagtgtgc tgcctacaac caccgcaccg acctcttcaa 2220

gagcttccca gggcccatgg actgggttcc tcgctacaca ggcgtggccc cccaggacca 2280

gtgcaaactc acctgccagg cccgggcact gggctactac tatgtgctgg agccacgggt 2340

ggtagatggg acccccctgtt ccccggacag ctcctcggtc tgtgtccagg gccgatgcat 2400

ccatgctggc tgtgatcgca tcattggctc caagaagaag tttgacaagt gcatggtgtg 2460

cggaggggac ggttctggtt gcagcaagca gtcaggctcc ttcaggaaat tcaggtacgg 2520

atacaacaat gtggtcacta tccccgcggg ggccacccac attcttgtcc ggcagcaggg 2580

aaaccctggc caccggagca tctacttggc cctgaagctg ccagatggct cctatgccct 2640

caatggtgaa tacacgctga tgccctcccc cacagatgtg gtactgcctg gggcagtcag 2700

cttgcgctac agcggggcca ctgcagcctc agagacactg tcaggccatg ggccactggc 2760

ccagcctttg acactgcaag tcctagtggc tggcaacccc caggacacac gcctccgata 2820

cagcttcttc gtgccccggc cgacccctc aacgccacgc cccactcccc aggactggct 2880

gcaccgaaga gcacagattc tggagatcct tcggcggcgc ccctgggcgg gcaggaaata 2940

acctcactat cccggctgcc ctttctgggc accggggcct cggacttagc tgggagaaag 3000

agagagcttc tgttgctgcc tcatgctaag actcagtggg gaggggctgt gggcgtgaga 3060

cctgcccctc ctctctgccc taatgcgcag gctggccctg ccctggtttc ctgccctggg 3120

aggcagtgat gggttagtgg atggaagggg ctgacagaca gccctccatc taaactgccc 3180

cctctgccct gcgggtcaca ggagggaggg ggaaggcagg gagggcctgg gccccagttg 3240

tatttattta gtatttattc acttttattt agcaccaggg aaggggacaa ggactagggt 3300

cctggggaac ctgacccctg acccctcata gccctcaccc tggggctagg aaatccaggg 3360

tggtggtgat aggtataagt ggtgtgtgta tgcgtgtgtg tgtgtgtgaa aatgtgtgtg 3420

tgcttatgta tgaggtacaa cctgttctgc tttcctcttc ctgaatttta ttttttggga 3480

aaagaaaagt caagggtagg gtgggccttc agggagtgag ggattatctt ttttttttt 3540

tctttctttc tttctttttt ttttttgaga cagaatctcg ctctgtcgcc caggctggag 3600

tgcaatggca caatctcggc tcactgcatc ctccgcctcc cgggttcaag tgattctcat 3660

gcctcagcct cctgagtagc tgggattaca ggctcctgcc accacgcccg gctaattttt 3720

gttttgtttt gtttggagac agagtctcgc tattgtcacc agggctggaa tgatttcagc 3780

tcactgcaac cttcgccacc tgggttccag caattctcct gcctcagcct cccgagtagc 3840

tgagattata ggcacctacc accacgcccg gctaattttt gtatttttag tagagacggg 3900

gtttcaccat gttggccagg ctggtctcga actcctgacc ttaggtgatc cactcgcctt 3960

catctcccaa agtgctggga ttacaggcgt gagccaccgt gcctggccac gcccaactaa 4020

tttttgtatt tttagtagag acagggtttc accatgttgg ccaggctgct cttgaactcc 4080

tgacctcagg taatcgacct gcctcggcct cccaaagtgc tgggattaca ggtgtgagcc 4140

accacgcccg gtacatattt tttaaattga attctactat ttatgtgatc cttttggagt 4200

cagacagatg tggttgcatc ctaactccat gtctctgagc attagatttc tcatttgcca 4260

ataataatac ctcccttaga agtttgttgt gaggattaaa taatgtaaat aaagaactag 4320

cataacactc aaaaaaaaaa aa 4342

<210> 166

<211> 4342

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> ADAMTS-4

<400> 166

gggagaaccc acagggagac ccacagacac atatgcacga gagagacaga ggaggaaaga 60

gacagagaca aaggcacagc ggaagaaggc agagacaggg caggcacaga agcggcccag 120

acagagtcct acagagggag aggccagaga agctgcagaa gacacaggca gggagagaca 180

aagatccagg aaaggagggc tcaggaggag agtttggaga agccagaccc ctgggcacct 240

ctcccaagcc caaggactaa gttttctcca tttcctttaa cggtcctcag cccttctgaa 300

aactttgcct ctgaccttgg caggagtcca agcccccagg ctacagagag gagctttcca 360

aagctagggt gtggaggact tggtgcccta gacggcctca gtccctccca gctgcagtac 420

cagtgccatg tcccagacag gctcgcatcc cgggaggggc ttggcagggc gctggctgtg 480

gggagcccaa ccctgcctcc tgctccccat tgtgccgctc tcctggctgg tgtggctgct 540

tctgctactg ctggcctctc tcctgccctc agcccggctg gccagccccc tcccccggga 600

ggaggagatc gtgtttccag agaagctcaa cggcagcgtc ctgcctggct cgggcgcccc 660

tgccaggctg ttgtgccgct tgcaggcctt tggggagacg ctgctactag agctggagca 720

ggactccggt gtgcaggtcg aggggctgac agtgcagtac ctgggccagg cgcctgagct 780

gctgggtgga gcagagcctg gcacctacct gactggcacc atcaatggag atccggagtc 840

ggtggcatct ctgcactggg atgggggagc cctgttaggc gtgttacaat atcgggggggc 900

tgaactccac ctccagcccc tggagggagg cacccctaac tctgctgggg gacctggggc 960

tcacatccta cgccggaaga gtcctgccag cggtcaaggt cccatgtgca acgtcaaggc 1020

tcctcttgga agccccagcc ccagaccccg aagagccaag cgctttgctt cactgagtag 1080

atttgtggag acactggtgg tggcagatga caagatggcc gcattccacg gtgcggggct 1140

aaagcgctac ctgctaacag tgatggcagc agcagccaag gccttcaagc acccaagcat 1200

ccgcaatcct gtcagcttgg tggtgactcg gctagtgatc ctggggtcag gcgaggaggg 1260

gccccaagtg gggcccagtg ctgcccagac cctgcgcagc ttctgtgcct ggcagcgggg 1320

cctcaacacc cctgaggact cggaccctga ccactttgac acagccattc tgtttacccg 1380

tcaggacctg tgtggagtct ccacttgcga cacgctgggt atggctgatg tgggcaccgt 1440

ctgtgacccg gctcggagct gtgccattgt ggaggatgat gggctccagt cagccttcac 1500

tgctgctcat gaactgggtc atgtcttcaa catgctccat gacaactcca agccatgcat 1560

cagtttgaat gggcctttga gcacctctcg ccatgtcatg gcccctgtga tggctcatgt 1620

ggatcctgag gagccctggt ccccctgcag tgcccgcttc atcactgact tcctggacaa 1680

tggctatggg cactgtctct tagacaaacc agaggctcca ttgcatctgc ctgtgacttt 1740

ccctggcaag gactatgatg ctgaccgcca gtgccagctg accttcgggc ccgactcacg 1800

ccattgtcca cagctgccgc cgccctgtgc tgccctctgg tgctctggcc acctcaatgg 1860

ccatgccatg tgccagacca aacactcgcc ctgggccgat ggcacaccct gcgggcccgc 1920

acaggcctgc atgggtggtc gctgcctcca catggaccag ctccaggact tcaatattcc 1980

acaggctggt ggctggggtc cttggggacc atggggtgac tgctctcgga cctgtggggg 2040

tggtgtccag ttctcctccc gagactgcac gaggcctgtc ccccggaatg gtggcaagta 2100

ctgtgagggc cgccgtaccc gcttccgctc ctgcaacact gaggactgcc caactggctc 2160

agccctgacc ttccgcgagg agcagtgtgc tgcctacaac caccgcaccg acctcttcaa 2220

gagcttccca gggcccatgg actgggttcc tcgctacaca ggcgtggccc cccaggacca 2280

gtgcaaactc acctgccagg cccgggcact gggctactac tatgtgctgg agccacgggt 2340

ggtagatggg acccccctgtt ccccggacag ctcctcggtc tgtgtccagg gccgatgcat 2400

ccatgctggc tgtgatcgca tcattggctc caagaagaag tttgacaagt gcatggtgtg 2460

cggaggggac ggttctggtt gcagcaagca gtcaggctcc ttcaggaaat tcaggtacgg 2520

atacaacaat gtggtcacta tccccgcggg ggccacccac attcttgtcc ggcagcaggg 2580

aaaccctggc caccggagca tctacttggc cctgaagctg ccagatggct cctatgccct 2640

caatggtgaa tacacgctga tgccctcccc cacagatgtg gtactgcctg gggcagtcag 2700

cttgcgctac agcggggcca ctgcagcctc agagacactg tcaggccatg ggccactggc 2760

ccagcctttg acactgcaag tcctagtggc tggcaacccc caggacacac gcctccgata 2820

cagcttcttc gtgccccggc cgaccccttc aacgccacgc cccactcccc aggactggct 2880

gcaccgaaga gcacagattc tggagatcct tcggcggcgc ccctgggcgg gcaggaaata 2940

acctcactat cccggctgcc ctttctgggc accggggcct cggacttagc tgggagaaag 3000

agagagcttc tgttgctgcc tcatgctaag actcagtggg gaggggctgt gggcgtgaga 3060

cctgcccctc ctctctgccc taatgcgcag gctggccctg ccctggtttc ctgccctggg 3120

aggcagtgat gggttagtgg atggaagggg ctgacagaca gccctccatc taaactgccc 3180

cctctgccct gcgggtcaca ggagggaggg ggaaggcagg gagggcctgg gccccagttg 3240

tatttattta gtatttattc acttttattt agcaccaggg aaggggacaa ggactagggt 3300

cctggggaac ctgacccctg acccctcata gccctcaccc tggggctagg aaatccaggg 3360

tggtggtgat aggtataagt ggtgtgtgta tgcgtgtgtg tgtgtgtgaa aatgtgtgtg 3420

tgcttatgta tgaggtacaa cctgttctgc tttcctcttc ctgaatttta ttttttggga 3480

aaagaaaagt caagggtagg gtgggccttc agggagtgag ggattatctt ttttttttt 3540

tctttctttc tttctttttt ttttttgaga cagaatctcg ctctgtcgcc caggctggag 3600

tgcaatggca caatctcggc tcactgcatc ctccgcctcc cgggttcaag tgattctcat 3660

gcctcagcct cctgagtagc tgggattaca ggctcctgcc accacgcccg gctaattttt 3720

gttttgtttt gtttggagac agagtctcgc tattgtcacc agggctggaa tgatttcagc 3780

tcactgcaac cttcgccacc tgggttccag caattctcct gcctcagcct cccgagtagc 3840

tgagattata ggcacctacc accacgcccg gctaattttt gtatttttag tagagacggg 3900

gtttcaccat gttggccagg ctggtctcga actcctgacc ttaggtgatc cactcgcctt 3960

catctcccaa agtgctggga ttacaggcgt gagccaccgt gcctggccac gcccaactaa 4020

tttttgtatt tttagtagag acagggtttc accatgttgg ccaggctgct cttgaactcc 4080

tgacctcagg taatcgacct gcctcggcct cccaaagtgc tgggattaca ggtgtgagcc 4140

accacgcccg gtacatattt tttaaattga attctactat ttatgtgatc cttttggagt 4200

cagacagatg tggttgcatc ctaactccat gtctctgagc attagatttc tcatttgcca 4260

ataataatac ctcccttaga agtttgttgt gaggattaaa taatgtaaat aaagaactag 4320

cataacactc aaaaaaaaaa aa 4342

<210> 167

<211> 837

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> ADAMTS-4 precursor

<400> 167

Met Ser Gln Thr Gly Ser His Pro Gly Arg Gly Leu Ala Gly Arg Trp
1 5 10 15

Leu Trp Gly Ala Gln Pro Cys Leu Leu Leu Pro Ile Val Pro Leu Ser

20 25 30

Trp Leu Val Trp Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ser Leu Leu Pro Ser
35 40 45

Ala Arg Leu Ala Ser Pro Leu Pro Arg Glu Glu Glu Ile Val Phe Pro
50 55 60

Glu Lys Leu Asn Gly Ser Val Leu Pro Gly Ser Gly Ala Pro Ala Arg
65 70 75 80

Leu Leu Cys Arg Leu Gln Ala Phe Gly Glu Thr Leu Leu Leu Glu Leu

85 90 95

Glu Gln Asp Ser Gly Val Gln Val Glu Gly Leu Thr Val Gln Tyr Leu
100 105 110

Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ala Glu Pro Gly Thr Tyr Leu
115 120 125

Thr Gly Thr Ile Asn Gly Asp Pro Glu Ser Val Ala Ser Leu His Trp

130 135 140

Asp Gly Gly Ala Leu Leu Gly Val Leu Gln Tyr Arg Gly Ala Glu Leu

145 150 155 160

His Leu Gln Pro Leu Glu Gly Gly Thr Pro Asn Ser Ala Gly Gly Pro

165 170 175

Gly Ala His Ile Leu Arg Arg Lys Ser Pro Ala Ser Gly Gln Gly Pro

180 185 190

Met Cys Asn Val Lys Ala Pro Leu Gly Ser Pro Ser Pro Arg Pro Arg

195 200 205

Arg Ala Lys Arg Phe Ala Ser Leu Ser Arg Phe Val Glu Thr Leu Val

210 215 220

Val Ala Asp Asp Lys Met Ala Ala Phe His Gly Ala Gly Leu Lys Arg

225 230 235 240

Tyr Leu Leu Thr Val Met Ala Ala Ala Ala Lys Ala Phe Lys His Pro

245 250 255

Ser Ile Arg Asn Pro Val Ser Leu Val Val Thr Arg Leu Val Ile Leu

260 265 270

Gly Ser Gly Glu Glu Gly Pro Gln Val Gly Pro Ser Ala Ala Gln Thr

275 280 285

Leu Arg Ser Phe Cys Ala Trp Gln Arg Gly Leu Asn Thr Pro Glu Asp

290 295 300

Ser Asp Pro Asp His Phe Asp Thr Ala Ile Leu Phe Thr Arg Gln Asp

305 310 315 320

Leu Cys Gly Val Ser Thr Cys Asp Thr Leu Gly Met Ala Asp Val Gly

325 330 335

Thr Val Cys Asp Pro Ala Arg Ser Cys Ala Ile Val Glu Asp Asp Gly

340 345 350

Leu Gln Ser Ala Phe Thr Ala Ala His Glu Leu Gly His Val Phe Asn

355 360 365

Met Leu His Asp Asn Ser Lys Pro Cys Ile Ser Leu Asn Gly Pro Leu

370 375 380

Ser Thr Ser Arg His Val Met Ala Pro Val Met Ala His Val Asp Pro

385 390 395 400

Glu Glu Pro Trp Ser Pro Cys Ser Ala Arg Phe Ile Thr Asp Phe Leu

405 410 415

Asp Asn Gly Tyr Gly His Cys Leu Leu Asp Lys Pro Glu Ala Pro Leu

420 425 430

His Leu Pro Val Thr Phe Pro Gly Lys Asp Tyr Asp Ala Asp Arg Gln

435 440 445

Cys Gln Leu Thr Phe Gly Pro Asp Ser Arg His Cys Pro Gln Leu Pro

450 455 460

Pro Pro Cys Ala Ala Leu Trp Cys Ser Gly His Leu Asn Gly His Ala

465 470 475 480

Met Cys Gln Thr Lys His Ser Pro Trp Ala Asp Gly Thr Pro Cys Gly

485 490 495

Pro Ala Gln Ala Cys Met Gly Gly Arg Cys Leu His Met Asp Gln Leu

500 505 510

Gln Asp Phe Asn Ile Pro Gln Ala Gly Gly Trp Gly Pro Trp Gly Pro

515 520 525

Trp Gly Asp Cys Ser Arg Thr Cys Gly Gly Gly Val Gln Phe Ser Ser

530 535 540

Arg Asp Cys Thr Arg Pro Val Pro Arg Asn Gly Gly Lys Tyr Cys Glu

545 550 555 560

Gly Arg Arg Thr Arg Phe Arg Ser Cys Asn Thr Glu Asp Cys Pro Thr

565 570 575

Gly Ser Ala Leu Thr Phe Arg Glu Glu Gln Cys Ala Ala Tyr Asn His

580 585 590

Arg Thr Asp Leu Phe Lys Ser Phe Pro Gly Pro Met Asp Trp Val Pro

595 600 605

Arg Tyr Thr Gly Val Ala Pro Gln Asp Gln Cys Lys Leu Thr Cys Gln

610 615 620

Ala Arg Ala Leu Gly Tyr Tyr Tyr Val Leu Glu Pro Arg Val Val Asp
625 630 635 640
Gly Thr Pro Cys Ser Pro Asp Ser Ser Ser Val Cys Val Gln Gly Arg
645 650 655
Cys Ile His Ala Gly Cys Asp Arg Ile Ile Gly Ser Lys Lys Lys Phe

660 665 670
Asp Lys Cys Met Val Cys Gly Gly Asp Gly Ser Gly Cys Ser Lys Gln
675 680 685
Ser Gly Ser Phe Arg Lys Phe Arg Tyr Gly Tyr Asn Asn Val Val Thr
690 695 700
Ile Pro Ala Gly Ala Thr His Ile Leu Val Arg Gln Gln Gly Asn Pro
705 710 715 720
Gly His Arg Ser Ile Tyr Leu Ala Leu Lys Leu Pro Asp Gly Ser Tyr

725 730 735
Ala Leu Asn Gly Glu Tyr Thr Leu Met Pro Ser Pro Thr Asp Val Val
740 745 750
Leu Pro Gly Ala Val Ser Leu Arg Tyr Ser Gly Ala Thr Ala Ala Ser
755 760 765
Glu Thr Leu Ser Gly His Gly Pro Leu Ala Gln Pro Leu Thr Leu Gln
770 775 780
Val Leu Val Ala Gly Asn Pro Gln Asp Thr Arg Leu Arg Tyr Ser Phe

785 790 795 800
Phe Val Pro Arg Pro Thr Pro Ser Thr Pro Arg Pro Thr Pro Gln Asp
805 810 815
Trp Leu His Arg Arg Ala Gln Ile Leu Glu Ile Leu Arg Arg Arg Pro
820 825 830
Trp Ala Gly Arg Lys
835

<210> 168
<211> 625
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

<223> ADAMTS-4 mature

<400> 168

Phe Ala Ser Leu Ser Arg Phe Val Glu Thr Leu Val Val Ala Asp Asp

1 5 10 15

Lys Met Ala Ala Phe His Gly Ala Gly Leu Lys Arg Tyr Leu Leu Thr

20 25 30

Val Met Ala Ala Ala Ala Lys Ala Phe Lys His Pro Ser Ile Arg Asn

35 40 45

Pro Val Ser Leu Val Val Thr Arg Leu Val Ile Leu Gly Ser Gly Glu

50 55 60

Glu Gly Pro Gln Val Gly Pro Ser Ala Ala Gln Thr Leu Arg Ser Phe

65 70 75 80

Cys Ala Trp Gln Arg Gly Leu Asn Thr Pro Glu Asp Ser Asp Pro Asp

85 90 95

His Phe Asp Thr Ala Ile Leu Phe Thr Arg Gln Asp Leu Cys Gly Val

100 105 110

Ser Thr Cys Asp Thr Leu Gly Met Ala Asp Val Gly Thr Val Cys Asp

115 120 125

Pro Ala Arg Ser Cys Ala Ile Val Glu Asp Asp Gly Leu Gln Ser Ala

130 135 140

Phe Thr Ala Ala His Glu Leu Gly His Val Phe Asn Met Leu His Asp

145 150 155 160

Asn Ser Lys Pro Cys Ile Ser Leu Asn Gly Pro Leu Ser Thr Ser Arg

165 170 175

His Val Met Ala Pro Val Met Ala His Val Asp Pro Glu Glu Pro Trp

180 185 190

Ser Pro Cys Ser Ala Arg Phe Ile Thr Asp Phe Leu Asp Asn Gly Tyr

195 200 205

Gly His Cys Leu Leu Asp Lys Pro Glu Ala Pro Leu His Leu Pro Val

210 215 220

Thr Phe Pro Gly Lys Asp Tyr Asp Ala Asp Arg Gln Cys Gln Leu Thr
225 230 235 240
Phe Gly Pro Asp Ser Arg His Cys Pro Gln Leu Pro Pro Pro Cys Ala
245 250 255
Ala Leu Trp Cys Ser Gly His Leu Asn Gly His Ala Met Cys Gln Thr

260 265 270
Lys His Ser Pro Trp Ala Asp Gly Thr Pro Cys Gly Pro Ala Gln Ala
275 280 285
Cys Met Gly Gly Arg Cys Leu His Met Asp Gln Leu Gln Asp Phe Asn
290 295 300
Ile Pro Gln Ala Gly Gly Trp Gly Pro Trp Gly Pro Trp Gly Asp Cys
305 310 315 320
Ser Arg Thr Cys Gly Gly Gly Val Gln Phe Ser Ser Arg Asp Cys Thr

325 330 335
Arg Pro Val Pro Arg Asn Gly Gly Lys Tyr Cys Glu Gly Arg Arg Thr
340 345 350
Arg Phe Arg Ser Cys Asn Thr Glu Asp Cys Pro Thr Gly Ser Ala Leu
355 360 365
Thr Phe Arg Glu Glu Gln Cys Ala Ala Tyr Asn His Arg Thr Asp Leu
370 375 380
Phe Lys Ser Phe Pro Gly Pro Met Asp Trp Val Pro Arg Tyr Thr Gly

385 390 395 400
Val Ala Pro Gln Asp Gln Cys Lys Leu Thr Cys Gln Ala Arg Ala Leu
405 410 415
Gly Tyr Tyr Tyr Val Leu Glu Pro Arg Val Val Asp Gly Thr Pro Cys
420 425 430
Ser Pro Asp Ser Ser Ser Val Cys Val Gln Gly Arg Cys Ile His Ala
435 440 445
Gly Cys Asp Arg Ile Ile Gly Ser Lys Lys Lys Phe Asp Lys Cys Met

450 455 460
Val Cys Gly Gly Asp Gly Ser Gly Cys Ser Lys Gln Ser Gly Ser Phe

465 470 475 480

Arg Lys Phe Arg Tyr Gly Tyr Asn Asn Val Val Thr Ile Pro Ala Gly

485 490 495

Ala Thr His Ile Leu Val Arg Gln Gln Gly Asn Pro Gly His Arg Ser

500 505 510

Ile Tyr Leu Ala Leu Lys Leu Pro Asp Gly Ser Tyr Ala Leu Asn Gly

515 520 525

Glu Tyr Thr Leu Met Pro Ser Pro Thr Asp Val Val Leu Pro Gly Ala

530 535 540

Val Ser Leu Arg Tyr Ser Gly Ala Thr Ala Ala Ser Glu Thr Leu Ser

545 550 555 560

Gly His Gly Pro Leu Ala Gln Pro Leu Thr Leu Gln Val Leu Val Ala

565 570 575

Gly Asn Pro Gln Asp Thr Arg Leu Arg Tyr Ser Phe Phe Val Pro Arg

580 585 590

Pro Thr Pro Ser Thr Pro Arg Pro Thr Pro Gln Asp Trp Leu His Arg

595 600 605

Arg Ala Gln Ile Leu Glu Ile Leu Arg Arg Arg Pro Trp Ala Gly Arg

610 615 620

Lys

625

<210> 169

<211> 9046

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> ADAMTS-5

<400> 169

cttgactcaa tcctgcaagc aagtgtgtgt gtgtccccat cccccgcccc gttaacttca 60

tagcaaataa caaataccca taaagtccca gtcgcgcagc ccctccccgc gggcagcgca 120

ctatgctgct cgggtgggcg tccctgctgc tgtgcgcgtt ccgcctgccc ctggccgcgg 180

tcggccccgc cgcgacacct gcccaggata aagccgggca gcctccgact gctgcagcag 240

ccgcccagcc ccgccggcgg caggggggagg aggtgcagga gcgagccgag cctcccggcc 300

acccgcaccc cctggcgcag cggcgcagga gcaaggggct ggtgcagaac atcgaccaac 360

tctactccgg cggcggcaag gtgggctacc tcgtctacgc gggcggccgg aggttcctct 420

tggacctgga gcgagatggt tcggtgggca ttgctggctt cgtgcccgca ggaggcggga 480

cgagtgcgcc ctggcgccac cggagccact gcttctatcg gggcacagtg gacgctagtc 540

cccgctctct ggctgtcttt gacctctgtg ggggtctcga cggcttcttc gcggtcaagc 600

acgcgcgcta caccctaaag ccactgctgc gcggaccctg ggcggaggaa gaaaaggggc 660

gcgtgtacgg ggatgggtcc gcacggatcc tgcacgtcta cacccgcgag ggcttcagct 720

tcgaggccct gccgccgcgc gccagctgcg aaaccccccgc gtccacaccg gaggcccacg 780

agcatgctcc ggcgcacagc aacccgagcg gacgcgcagc actggcctcg cagctcttgg 840

accagtccgc tctctcgccc gctgggggct caggaccgca gacgtggtgg cggcggcggc 900

gccgctccat ctcccgggcc cgccaggtgg agctgcttct ggtggctgac gcgtccatgg 960

cgcggttgta tggccggggc ctgcagcatt acctgctgac cctggcctcc atcgccaata 1020

ggctgtacag ccatgctagc atcgagaacc acatccgcct ggccgtggtg aaggtggtgg 1080

tgctaggcga caaggacaag agcctggaag tgagcaagaa cgctgccacc acactcaaga 1140

acttttgcaa gtggcagcac caacacaacc agctgggaga tgaccatgag gagcactacg 1200

atgcagctat cctgtttact cgggaggatt tatgtgggca tcattcatgt gacaccctgg 1260

gaatggcaga cgttgggacc atatgttctc cagagcgcag ctgtgctgtg attgaagacg 1320

atggcctcca cgcagccttc actgtggctc acgaaatcgg acatttactt ggcctctccc 1380

atgacgattc caaattctgt gaagagacct ttggttccac agaagataag cgcttaatgt 1440

cttccatcct taccagcatt gatgcatcta agccctggtc caaatgcact tcagccacca 1500

tcacagaatt cctggatgat ggccatggta actgtttgct ggacctacca cgaaagcaga 1560

tcctgggccc cgaagaactc ccaggacaga cctacgatgc cacccagcag tgcaacctga 1620

cattcgggcc tgagtactcc gtgtgtcccg gcatggatgt ctgtgctcgc ctgtggtgtg 1680

ctgtggtacg ccagggccag atggtctgtc tgaccaagaa gctgcctgcg gtggaaggga 1740

cgccttgtgg aaaggggaga atctgcctgc agggcaaatg tgtggacaaa accaagaaaa 1800

aatattattc aacgtcaagc catggcaact ggggatcttg gggatcctgg ggccagtgtt 1860

ctcgctcatg tggaggagga gtgcagtttg cctatcgtca ctgtaataac cctgctccca 1920

gaaacaacgg acgctactgc acagggaaga gggccatcta ccgctcctgc agtctcatgc 1980

cctgcccacc caatggtaaa tcatttcgtc atgaacagtg tgaggccaaa aatggctatc 2040

agtctgatgc aaaaggagtc aaaactttg tggaatgggt tcccaaatat gcaggtgtcc 2100

tgccagcgga tgtgtgcaag ctgacctgca gagccaaggg cactggctac tatgtggtat 2160

tttctccaaa ggtgaccgat ggcactgaat gtaggccgta cagtaattcc gtctgcgtcc 2220

gggggaagtg tgtgagaact ggctgtgacg gcatcattgg ctcaaagctg cagtatgaca 2280

agtgcggagt atgtggagga gacaactcca gctgtacaaa gattgttgga acctttaata 2340

agaaaagtaa gggttacact gacgtggtga ggattcctga aggggcaacc cacataaaag 2400

ttcgacagtt caaagccaaa gaccagacta gattcactgc ctatttagcc ctgaaaaaga 2460

aaaacggtga gtaccttatc aatggaaagt acatgatctc cacttcagag actatcattg 2520

acatcaatgg aacagtcatg aactatagcg gttggagcca cagggatgac ttcctgcatg 2580

gcatgggcta ctctgccacg aaggaaattc taatagtgca gattcttgca acagacccca 2640

ctaaaccatt agatgtccgt tatagctttt ttgttcccaa gaagtccact ccaaaagtaa 2700

actctgtcac tagtcatggc agcaataaag tgggatcaca cacttcgcag ccgcagtggg 2760

tcacgggccc atggctcgcc tgctctagga cctgtgacac aggttggcac accagaacgg 2820

tgcagtgcca ggatggaaac cggaagttag caaaaggatg tcctctctcc caaaggcctt 2880

ctgcgtttaa gcaatgcttg ttgaagaaat gttagcctgt ggttatgatc ttatgcacaa 2940

agataactgg aggattcagc actgatgcag tcgtggtgaa caggaggtct acctaacgca 3000

cagaaagtca tgcttcagtg acattgtcaa caggagtcca attatgggca gaatctgctc 3060

tctgtgacca aaagaggatg tgcactgctt cacgtgacag tggtgacctt gcaatataga 3120

aaaacttggg agttattgaa catcccctgg gcttacaaga aacactgatg aatgtaaaat 3180

caggggacat ttgaagatgg cagaactgtc tcccccttgt cacctacctc tgatagaatg 3240

tctttaatgg tatcataatc attttcaccc ataatacaca gtagcttctt cttactgttt 3300

gtaaatacat tctcccttgg tatgtcactt tatatcccct ggttctatta aaatatccat 3360

atatatttct ataaaaaaag tgtttgacca aagtaggtct gcagctattt caacttcctt 3420

ccgtttccag aaagagctgt ggatatttta ctggaaatta agaacttgct gctgttttaa 3480

taagatgtag tatattttct gactacagga gataaaattt cagtcaaaaa accattttga 3540

cagcaagtat cttctgagaa attttgaaaa gtaaatagat ctcagtgtat ctagtcactt 3600

aaatacatac acgggttcat ttacttaaac ctttgactgc ctgtattttt ttcaggtagc 3660

tagccaaatt aatgcataat ttcagatgta gaagtagggt ttgcgtgtgt gtgtgtgatc 3720

atactcaaga gtctaaaaac tagtttcctt gtgttggaaa tttaaaagga aaaaaatcgt 3780

atttcactgt gttttcaatt tatattttca caactacttt ctctctccag agctttcatc 3840

tgatatctca caatgtatga tatacgtaca aaacacacag caagttttct atcatgtcca 3900

acacattcaa cactggtata cctcctacca gcaagccttt aaaatgcatt tgtgtttgct 3960

tatttgtttt gttcaagggt tcagtaagac ctacaatgtt ttgtatttct tgacttattt 4020

tattagaaac attaaagatc acttggtagt tagccacatt gagaagtggt tatcattgtt 4080

aatgtggtta atgccaaaaa gtggttaata ttaataagac tgtttccaca ccataggcaa 4140

taatttctta atttaaaaaa tctaagtata ttcctattgt actaaatatt tttcccaact 4200

ggaaagcact tgattgtacc cgtaagtgtt tgagtgatga catgtgatga ttttcagaaa 4260

gttgttgttt ttgtttccat agcctgttta agtaggttgt aagtttgaat agttagacat 4320

ggaaattatt ttataagcac acacctaaag atatcttttt agatgataaa atgtacaccc 4380

ccccatcacc aacctcacaa cttagaaaat ctaagttgtt tgatttcttt gggatttctt 4440

ttgttgtgaa acactgcaaa gccaattttt ctttataaaa attcatagta atcctgccaa 4500

atgtgcctat tgttaaagat ttgcatgtga agatcttagg gaaccactgt ttgagttcta 4560

caagctcatg agagtttatt tttattataa gatgttttta atataaaaga attatgtaac 4620

tgatcactat attacatcat ttcagtgggc caggaaaata gatgtcttgc tgttttcagt 4680

attttcttaa gaaattgctt ttaaaacaaa taattgtttt acaaaaccaa taattatcct 4740

ttgaattttc atagactgac tttgcttttg acgtagaaat tttttttctc aataaattat 4800

cactttgaga aatgaggcct gtacaaggct gataacctat atgtgatgga gatcacccaa 4860

tgccaagggc agaaagcaaa cctagttaaa taggtgagaa aaaaaataat aatcccagtg 4920

ccatttgtct gtgcaaagag aattaggaga gaggttaatg ttacttttt ccattttgga 4980

aataatttta atcaagtaac tcaaatgtga caaaatttat ttttatttt tgtggttata 5040

ttcccaacaa cattaaaaaa tactcgaggc ataaatgtag ttgtctccta ctctgcttct 5100

cttactatac tcatacattt ttaatatggt ttatcaatga ttcatgtttc cctcaaatag 5160

tgatggttta cacctgtcat ggaaacaatc ctagagagct cagagcaatt aaaccactat 5220

tccatgcttt taagtagttt tctccacctt tttcttatga gtctcactag attgactgag 5280

gaatgtatgt ctaaattcct ggagaagatg atatggattg gaaactgaaa ttcagagaaa 5340

tggagtgttc aatagatacc acgaattgtg aacaaaggga aaattctata caactcaatc 5400

taagtcagtc cactttgact tcgtactgtc tttcaccttt ccattgttgc atcttgaatt 5460

ttttaaaatg tctagaattc aggatgctag gggctacttc tttaaaaaaa aaaaaaaaaa 5520

agaattcgtc tgaaaatgct caggtttgta agaatctaat ctcacttaca taactaagca 5580

ctccataata agttttatta agtacaaagg gagccagaaa aaatgacatt tatttcttct 5640

agatcagaaa aatttaaatt aagccctgcc ttgctgttta gaaatatgtg ggcattgtta 5700

taatttattc aataaattta tgttcctttg ccttcctgtg gaaacagttt tatcccacta 5760

aactaggaat taggggataa atcacaaaca aaaaaaaagt tgcagcactg aaaaaaagta 5820

atttattgtt tttgcaactg gtatgtgaat ttgtgtgata aaattattta ttcttattta 5880

acaaaaatat gttcaaattt ttctatattt aaaatgtttt gctgttgtcc tacttttttaa 5940
tttatgcttc atgtttgtgt ataaagtaca cttttacact ttgtgagttt acataatata 6000
cagcactggt tgcttttgta ttttttttaca gaaagctttc tgtgtgaagc aggtgtatat 6060
gtatatattc ctcatgtatt cttattctga tactatcatt tttctttcca aggaaatttt 6120
aatctgtcat gaccaatagt gttcattact tgtgcctatg ataataggtt ttttacatca 6180
cattaacact atttttttcca agtcacaaat aagaaaaaca cttattcaat gaaacaaggt 6240
gcaagtttta aatttgggta cacaaatagc ctagaagctt cctacagacg ctaagacaca 6300
gccaataatc agatcctttc acttcatcga gaaacttgga caagtcgata ttgatgtatt 6360

agatgaaagt tgtctacaca caacttctga gggatacaaa cgataataaa accaaatgtt 6420
gtctgtttct cctttagaaa cacctcctaa aattaatatc atttagtctc tagtgtctgt 6480
aggattctac agatgagcac aaatagattg ggtttgtata acaaatgcta atagtcataa 6540
ctgtttctac aaatatgggg tgtccattaa gagaatgtga tgttttccta ctgctgttga 6600
atcccatggg gtgattatag gacttgaaat aggcagagtc acctctgatg acatcagctt 6660
gcctctgtga tttcacagtc tgatcctggc aacaagacaa agcacccttg gacacacagc 6720
caatctctgg ttgtgatatt tccccattga ttccttcctt gttaacaagg tcattttaat 6780
ggttcaggtg aggacagcag ccagattcaa agtccagaat ttgtgctgtt acatagagtt 6840

cacactgtca aataacattg aatttaataa tgatcaaatt tttctagtag tctttggcag 6900
agtgtataat ctcattggca tgattggtga atattactaa tctctttata atgaaagatg 6960
ctttacaaat accttatatt tgctaacatt tcaaaactac taaataaatg aaatagccat 7020
gtgtacagaa atggtcattt aaagctttaa tagaaccaaa ttcaagacaa tgtatcattt 7080
agacacacag aaaaggaact tgtatgtttt ccctattatt tttctcattt gccaacaatc 7140
tatagtttta ggttatcaaa cagatagatc aacttaactg gctagtacat tgaaaaatct 7200
tcctaagaat cctttgttag cataatctat agagataatt tctcaaatta tatcatcatg 7260
atgcatataa actctataat gtataattgt gtttcattta tttaatgtat gagaacatat 7320

tgaaatacaa aaccatgcat tagccaaaaa attggaatac aggtagtgtt cagatcagca 7380
aaacattcag tctggtaaat gcctgcctgg ggctatgata tcattctcaa tgcaggtttt 7440
atggaaaaac taaaagaata tgttgttaga tgatgttggt tttgaaaaaa aaaagacatt 7500
aacatacaca ttagttagcc cagttaattg cattctacta atatagttgc acattagcaa 7560
taattttgct gtctctggtc tttattttgt ggcttcaact aactggacca tgtggactgt 7620
aaaggtcaaa tggaaaaaac gagcagtggc ccctcatcct gtaaggtact gctacatcag 7680

agtgacctaa aagtctaaca ctgtgaggaa aactgtgatt tgtaggaaaa aaaaaaaaaa 7740

caaataaaaa acagggcatg ctttttaatt ttttttccact ttcctttggc acacccaatg 7800

aacaattcta atttttattg aggtgctaac atctttcgtg accgactgtc aaatgtggta 7860

tttttgagtt actatttttc tacatgattt tacagtttgc aagaaagacc tctaagcttt 7920

gtgtcacggt agggcacaac ttgatactca aaatttgaaa aataagcaca tccaatgatt 7980

gttttgacca acagtggtca gtgacgtaaa ctgcatgtgc atctgaggac atttaagggg 8040

tcattaaaat ttgaggagca tcaggccgga gtagcagact tttagatgag tcatatttca 8100

gcattcacta agtcctcagc attccattca aactgtcgtg tatatttggc ctgatttttt 8160

ttcaagcttt gcaataattt atgttattgg taaacacttg gtgactatat ctcagccttt 8220

tctttaacaa ctcacaatat attagaaaca cgtctaccta tactgagagt atatttacaa 8280

tagaagaaca tactgtatgt gactttgtaa agctagactt ttgattaaga aatatataat 8340

ctctggatgc tatttttgca ttatacactc aggcacaacg taaaccttga tggctcatct 8400

tgctacaatt acgagttgaa aaacactact tacgtatttg tatgacctat tagtcagagg 8460

aaatcataca tatgctttgt aaatagactt tgcagataac taaatagact gaagaaatat 8520

gttgcatttg atagaagcaa ttgcataaat atttggtttc tatattagag tctgtgagta 8580

aagtcaagta ataaacctaa gtaggtataa cagattttta aaccttgaaa cttgctttga 8640

tggtagagaa aatcattgaa gatttacata ctgtatataa gatgtaaaat gtacgctgct 8700

tattaccctc aattttccag aagcaatggt atataatgca gttgaaaaac caaaaatctt 8760

ggaaaactaa gacgggtctt gtttaaaatg tctctcagct ttggcaacct tcaaatctta 8820

atcaactatt taaagcatta ctgtgtcttg tagcctgcat tccacaacag ctctgttatt 8880

caggtaaaag acttgaactg agccgtttgg gacctatact gtaatatttt cattgaggaa 8940

caatatccta ttttgtaaag catttcccta tgtgtgactt taaactgtaa aattaaacac 9000

tgcttttgtg ggttcagtgg gcataataaa tataaattgt aaacta 9046

<210> 170

<211> 930

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> ADAMTS-5 precursor

<400> 170

Met Leu Leu Gly Trp Ala Ser Leu Leu Leu Cys Ala Phe Arg Leu Pro

1 5 10 15

Leu Ala Ala Val Gly Pro Ala Ala Thr Pro Ala Gln Asp Lys Ala Gly

20 25 30

Gln Pro Pro Thr Ala Ala Ala Ala Ala Gln Pro Arg Arg Arg Gln Gly

35 40 45

Glu Glu Val Gln Glu Arg Ala Glu Pro Pro Gly His Pro His Pro Leu

50 55 60

Ala Gln Arg Arg Arg Ser Lys Gly Leu Val Gln Asn Ile Asp Gln Leu

65 70 75 80

Tyr Ser Gly Gly Gly Lys Val Gly Tyr Leu Val Tyr Ala Gly Gly Arg

85 90 95

Arg Phe Leu Leu Asp Leu Glu Arg Asp Gly Ser Val Gly Ile Ala Gly

100 105 110

Phe Val Pro Ala Gly Gly Gly Thr Ser Ala Pro Trp Arg His Arg Ser

115 120 125

His Cys Phe Tyr Arg Gly Thr Val Asp Ala Ser Pro Arg Ser Leu Ala

130 135 140

Val Phe Asp Leu Cys Gly Gly Leu Asp Gly Phe Phe Ala Val Lys His

145 150 155 160

Ala Arg Tyr Thr Leu Lys Pro Leu Leu Arg Gly Pro Trp Ala Glu Glu

165 170 175

Glu Lys Gly Arg Val Tyr Gly Asp Gly Ser Ala Arg Ile Leu His Val

180 185 190

Tyr Thr Arg Glu Gly Phe Ser Phe Glu Ala Leu Pro Pro Arg Ala Ser

195 200 205

Cys Glu Thr Pro Ala Ser Thr Pro Glu Ala His Glu His Ala Pro Ala

210 215 220

His Ser Asn Pro Ser Gly Arg Ala Ala Leu Ala Ser Gln Leu Leu Asp

225 230 235 240

Gln Ser Ala Leu Ser Pro Ala Gly Gly Ser Gly Pro Gln Thr Trp Trp

245 250 255

Arg Arg Arg Arg Arg Ser Ile Ser Arg Ala Arg Gln Val Glu Leu Leu

260 265 270

Leu Val Ala Asp Ala Ser Met Ala Arg Leu Tyr Gly Arg Gly Leu Gln

275 280 285

His Tyr Leu Leu Thr Leu Ala Ser Ile Ala Asn Arg Leu Tyr Ser His

290 295 300

Ala Ser Ile Glu Asn His Ile Arg Leu Ala Val Val Lys Val Val Val

305 310 315 320

Leu Gly Asp Lys Asp Lys Ser Leu Glu Val Ser Lys Asn Ala Ala Thr

325 330 335

Thr Leu Lys Asn Phe Cys Lys Trp Gln His Gln His Asn Gln Leu Gly

340 345 350

Asp Asp His Glu Glu His Tyr Asp Ala Ala Ile Leu Phe Thr Arg Glu

355 360 365

Asp Leu Cys Gly His His Ser Cys Asp Thr Leu Gly Met Ala Asp Val

370 375 380

Gly Thr Ile Cys Ser Pro Glu Arg Ser Cys Ala Val Ile Glu Asp Asp

385 390 395 400

Gly Leu His Ala Ala Phe Thr Val Ala His Glu Ile Gly His Leu Leu

405 410 415

Gly Leu Ser His Asp Asp Ser Lys Phe Cys Glu Glu Thr Phe Gly Ser

420 425 430

Thr Glu Asp Lys Arg Leu Met Ser Ser Ile Leu Thr Ser Ile Asp Ala

435 440 445

Ser Lys Pro Trp Ser Lys Cys Thr Ser Ala Thr Ile Thr Glu Phe Leu

450 455 460

Asp Asp Gly His Gly Asn Cys Leu Leu Asp Leu Pro Arg Lys Gln Ile

465 470 475 480

Leu Gly Pro Glu Glu Leu Pro Gly Gln Thr Tyr Asp Ala Thr Gln Gln

485 490 495

Cys Asn Leu Thr Phe Gly Pro Glu Tyr Ser Val Cys Pro Gly Met Asp

500 505 510

Val Cys Ala Arg Leu Trp Cys Ala Val Val Arg Gln Gly Gln Met Val

515 520 525

Cys Leu Thr Lys Lys Leu Pro Ala Val Glu Gly Thr Pro Cys Gly Lys

530 535 540

Gly Arg Ile Cys Leu Gln Gly Lys Cys Val Asp Lys Thr Lys Lys Lys

545 550 555 560

Tyr Tyr Ser Thr Ser Ser His Gly Asn Trp Gly Ser Trp Gly Ser Trp

565 570 575

Gly Gln Cys Ser Arg Ser Cys Gly Gly Gly Val Gln Phe Ala Tyr Arg

580 585 590

His Cys Asn Asn Pro Ala Pro Arg Asn Asn Gly Arg Tyr Cys Thr Gly

595 600 605

Lys Arg Ala Ile Tyr Arg Ser Cys Ser Leu Met Pro Cys Pro Pro Asn

610 615 620

Gly Lys Ser Phe Arg His Glu Gln Cys Glu Ala Lys Asn Gly Tyr Gln

625 630 635 640

Ser Asp Ala Lys Gly Val Lys Thr Phe Val Glu Trp Val Pro Lys Tyr

645 650 655

Ala Gly Val Leu Pro Ala Asp Val Cys Lys Leu Thr Cys Arg Ala Lys

660 665 670

Gly Thr Gly Tyr Tyr Val Val Phe Ser Pro Lys Val Thr Asp Gly Thr

675 680 685

Glu Cys Arg Pro Tyr Ser Asn Ser Val Cys Val Arg Gly Lys Cys Val

690 695 700

Arg Thr Gly Cys Asp Gly Ile Ile Gly Ser Lys Leu Gln Tyr Asp Lys

705 710 715 720

Cys Gly Val Cys Gly Gly Asp Asn Ser Ser Cys Thr Lys Ile Val Gly

725 730 735

Thr Phe Asn Lys Lys Ser Lys Gly Tyr Thr Asp Val Val Arg Ile Pro

740 745 750

Glu Gly Ala Thr His Ile Lys Val Arg Gln Phe Lys Ala Lys Asp Gln

755 760 765

Thr Arg Phe Thr Ala Tyr Leu Ala Leu Lys Lys Lys Asn Gly Glu Tyr

770 775 780

Leu Ile Asn Gly Lys Tyr Met Ile Ser Thr Ser Glu Thr Ile Ile Asp

785 790 795 800

Ile Asn Gly Thr Val Met Asn Tyr Ser Gly Trp Ser His Arg Asp Asp

805 810 815

Phe Leu His Gly Met Gly Tyr Ser Ala Thr Lys Glu Ile Leu Ile Val

820 825 830

Gln Ile Leu Ala Thr Asp Pro Thr Lys Pro Leu Asp Val Arg Tyr Ser

835 840 845

Phe Phe Val Pro Lys Lys Ser Thr Pro Lys Val Asn Ser Val Thr Ser

850 855 860

His Gly Ser Asn Lys Val Gly Ser His Thr Ser Gln Pro Gln Trp Val

865 870 875 880

Thr Gly Pro Trp Leu Ala Cys Ser Arg Thr Cys Asp Thr Gly Trp His

885 890 895

Thr Arg Thr Val Gln Cys Gln Asp Gly Asn Arg Lys Leu Ala Lys Gly

900 905 910

Cys Pro Leu Ser Gln Arg Pro Ser Ala Phe Lys Gln Cys Leu Leu Lys

915 920 925

Lys Cys

930

<210> 171

<211> 669

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> ADAMTS-5 mature

<400> 171

Ser Ile Ser Arg Ala Arg Gln Val Glu Leu Leu Leu Val Ala Asp Ala

```
 1               5                  10                  15
Ser Met Ala Arg Leu Tyr Gly Arg Gly Leu Gln His Tyr Leu Leu Thr

            20                  25                  30
Leu Ala Ser Ile Ala Asn Arg Leu Tyr Ser His Ala Ser Ile Glu Asn
        35                  40                  45
His Ile Arg Leu Ala Val Val Lys Val Val Val Leu Gly Asp Lys Asp
    50                  55                  60
Lys Ser Leu Glu Val Ser Lys Asn Ala Ala Thr Thr Leu Lys Asn Phe
65                  70                  75                  80
Cys Lys Trp Gln His Gln His Asn Gln Leu Gly Asp Asp His Glu Glu

                85                  90                  95
His Tyr Asp Ala Ala Ile Leu Phe Thr Arg Glu Asp Leu Cys Gly His
            100                 105                 110
His Ser Cys Asp Thr Leu Gly Met Ala Asp Val Gly Thr Ile Cys Ser
        115                 120                 125
Pro Glu Arg Ser Cys Ala Val Ile Glu Asp Asp Gly Leu His Ala Ala
    130                 135                 140
Phe Thr Val Ala His Glu Ile Gly His Leu Leu Gly Leu Ser His Asp

145                 150                 155                 160
Asp Ser Lys Phe Cys Glu Glu Thr Phe Gly Ser Thr Glu Asp Lys Arg
                165                 170                 175
Leu Met Ser Ser Ile Leu Thr Ser Ile Asp Ala Ser Lys Pro Trp Ser
            180                 185                 190
Lys Cys Thr Ser Ala Thr Ile Thr Glu Phe Leu Asp Asp Gly His Gly
        195                 200                 205
Asn Cys Leu Leu Asp Leu Pro Arg Lys Gln Ile Leu Gly Pro Glu Glu

    210                 215                 220
Leu Pro Gly Gln Thr Tyr Asp Ala Thr Gln Gln Cys Asn Leu Thr Phe
225                 230                 235                 240
Gly Pro Glu Tyr Ser Val Cys Pro Gly Met Asp Val Cys Ala Arg Leu
                245                 250                 255
```

```
Trp Cys Ala Val Val Arg Gln Gly Gln Met Val Cys Leu Thr Lys Lys
            260                 265                 270
Leu Pro Ala Val Glu Gly Thr Pro Cys Gly Lys Gly Arg Ile Cys Leu

        275                 280                 285
Gln Gly Lys Cys Val Asp Lys Thr Lys Lys Lys Tyr Tyr Ser Thr Ser
    290                 295                 300
Ser His Gly Asn Trp Gly Ser Trp Gly Ser Trp Gly Gln Cys Ser Arg
305                 310                 315                 320
Ser Cys Gly Gly Gly Val Gln Phe Ala Tyr Arg His Cys Asn Asn Pro
                325                 330                 335
Ala Pro Arg Asn Asn Gly Arg Tyr Cys Thr Gly Lys Arg Ala Ile Tyr

            340                 345                 350
Arg Ser Cys Ser Leu Met Pro Cys Pro Pro Asn Gly Lys Ser Phe Arg
        355                 360                 365
His Glu Gln Cys Glu Ala Lys Asn Gly Tyr Gln Ser Asp Ala Lys Gly
    370                 375                 380
Val Lys Thr Phe Val Glu Trp Val Pro Lys Tyr Ala Gly Val Leu Pro
385                 390                 395                 400
Ala Asp Val Cys Lys Leu Thr Cys Arg Ala Lys Gly Thr Gly Tyr Tyr

                405                 410                 415
Val Val Phe Ser Pro Lys Val Thr Asp Gly Thr Glu Cys Arg Pro Tyr
            420                 425                 430
Ser Asn Ser Val Cys Val Arg Gly Lys Cys Val Arg Thr Gly Cys Asp
        435                 440                 445
Gly Ile Ile Gly Ser Lys Leu Gln Tyr Asp Lys Cys Gly Val Cys Gly
    450                 455                 460
Gly Asp Asn Ser Ser Cys Thr Lys Ile Val Gly Thr Phe Asn Lys Lys

465                 470                 475                 480
Ser Lys Gly Tyr Thr Asp Val Val Arg Ile Pro Glu Gly Ala Thr His
                485                 490                 495
Ile Lys Val Arg Gln Phe Lys Ala Lys Asp Gln Thr Arg Phe Thr Ala
```

500 505 510

Tyr Leu Ala Leu Lys Lys Lys Asn Gly Glu Tyr Leu Ile Asn Gly Lys

515 520 525

Tyr Met Ile Ser Thr Ser Glu Thr Ile Ile Asp Ile Asn Gly Thr Val

530 535 540

Met Asn Tyr Ser Gly Trp Ser His Arg Asp Asp Phe Leu His Gly Met

545 550 555 560

Gly Tyr Ser Ala Thr Lys Glu Ile Leu Ile Val Gln Ile Leu Ala Thr

565 570 575

Asp Pro Thr Lys Pro Leu Asp Val Arg Tyr Ser Phe Phe Val Pro Lys

580 585 590

Lys Ser Thr Pro Lys Val Asn Ser Val Thr Ser His Gly Ser Asn Lys

595 600 605

Val Gly Ser His Thr Ser Gln Pro Gln Trp Val Thr Gly Pro Trp Leu

610 615 620

Ala Cys Ser Arg Thr Cys Asp Thr Gly Trp His Thr Arg Thr Val Gln

625 630 635 640

Cys Gln Asp Gly Asn Arg Lys Leu Ala Lys Gly Cys Pro Leu Ser Gln

645 650 655

Arg Pro Ser Ala Phe Lys Gln Cys Leu Leu Lys Lys Cys

660 665

<210> 172

<211> 5269

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> unsure

<222> (0)...(0)

<223> ADAMTS14 transcript variant 1

<400> 172

atggctccac tccgcgcgct gctgtcctac ctgctgcctt tgcactgtgc gctctgcgcc 60

gccgcgggca gccggacccc agagctgcac ctctctggaa agctcagtga ctatggtgtg 120

acagtgccct gcagcacaga ctttcgggga cgcttcctct cccacgtggt gtctggccca 180

gcagcagcct ctgcagggag catggtagtg gacacgccac ccacactacc acgacactcc 240

agtcacctcc gggtggctcg cagccctctg cacccaggag ggaccctgtg gcctggcagg 300

gtggggcgcc actccctcta cttcaatgtc actgttttcg ggaaggaact gcacttgcgc 360

ctgcggccca atcggaggtt ggtagtgcca ggatcctcag tggagtggca ggaggatttt 420

cgggagctgt tccggcagcc cttacggcag gagtgtgtgt acactggagg tgtcactgga 480

atgcctgggg cagctgttgc catcagcaac tgtgacggat tggcgggcct catccgcaca 540

gacagcaccg acttcttcat tgagcctctg gagcggggcc agcaggagaa ggaggccagc 600

gggaggacac atgtggtgta ccgccgggag gccgtccagc aggagtgggc agaacctgac 660

ggggacctgc acaatgaagc ctttggcctg ggagaccttc ccaacctgct gggcctggtg 720

ggggaccagc tgggcgacac agagcggaag cggcggcatg ccaagccagg cagctacagc 780

atcgaggtgc tgctggtggt ggacgactcg gtggttcgct tccatggcaa ggagcatgtg 840

cagaactatg tcctcaccct catgaatatc gtagatgaga tttaccacga tgagtccctg 900

ggggttcata taaatattgc cctcgtccgc ttgatcatgg ttggctaccg acagtccctg 960

agcctgatcg agcgcgggaa cccctcacgc agcctggagc aggtgtgtcg ctgggcacac 1020

tcccagcagc gccaggaccc cagccacgct gagcaccatg accacgttgt gttcctcacc 1080

cggcaggact ttgggccctc aggtatgcaa gggtatgcac ccgtcactgg catgtgtcac 1140

cccctgagga gctgtgccct caaccatgag gatggcttct cctcagcctt cgtgatagct 1200

catgagaccg gccacgtgct cggcatggag catgacggtc aggggaatgg ctgtgcagat 1260

gagaccagcc tgggcagcgt catggcgccc ctggtgcagg ctgccttcca ccgcttccat 1320

tggtcccgct gcagcaagct ggagctcagc cgctacctcc cctcctacga ctgcctcctc 1380

gatgacccct ttgatcctgc ctggccccag cccccagagc tgcctgggat caactactca 1440

atggatgagc agtgccgctt tgactttggc agtggctacc agacctgctt ggcattcagg 1500

acctttgagc cctgcaagca gctgtggtgc agccatcctg acaacccgta cttctgcaag 1560

accaagaagg ggcccccgct ggatgggact gagtgtgcac ccggcaagtg gtgcttcaaa 1620

ggtcactgca tctggaagtc gccggagcag acatatggcc aggatggagg ctggagctcc 1680

tggaccaagt ttgggtcatg ttcgcggtca tgtgggggcg gggtgcgatc ccgcagccgg 1740

agctgcaaca acccctcccc agcctatgga ggccgcctgt gcttagggcc catgttcgag 1800

taccaggtct gcaacagcga ggagtgccct gggacctacg aggacttccg ggcccagcag 1860

tgtgccaagc gcaactccta ctatgtgcac cagaatgcca agcacagctg ggtgccctac 1920

gagcctgacg atgacgccca gaagtgtgag ctgatctgcc agtcggcgga cacgggggac 1980

gtggtgttca tgaaccaggt ggttcacgat gggacacgct gcagctaccg ggacccatac 2040

agcgtctgtg cgcgtggcga gtgtgtgcct gtcggctgtg acaaggaggt ggggtccatg 2100

aaggcggatg acaagtgtgg agtctgcggg ggtgacaact cccactgcag gactgtgaag 2160

gggacgctgg gcaaggcctc caagcaggca ggagctctca agctggtgca gatcccagca 2220

ggtgccaggc acatccagat tgaggcactg gagaagtccc cccaccgcat tgtggtgaag 2280

aaccaggtca ccggcagctt catcctcaac cccaagggca aggaagccac aagccggacc 2340

ttcaccgcca tgggcctgga gtgggaggat gcggtggagg atgccaagga aagcctcaag 2400

accagcgggc ccctgcctga agccattgcc atcctggctc tccccccaac tgagggtggc 2460

ccccgcagca gcctggccta caagtacgtc atccatgagg acctgctgcc ccttatcggg 2520

agcaacaatg tgctcctgga ggagatggac acctatgagt gggcgctcaa gagctgggcc 2580

ccctgcagca aggcctgtgg aggagggatc cagttcacca aatacggctg ccggcgcaga 2640

cgagaccacc acatggtgca gcgacacctg tgtgaccaca agaagaggcc caagcccatc 2700

cgccggcgct gcaaccagca cccgtgctct cagcctgtgt gggtgacgga ggagtggggt 2760

gcctgcagcc ggagctgtgg gaagctgggg gtgcagacac gggggataca gtgcctgctg 2820

cccctctcca atggaaccca caaggtcatg ccggccaaag cctgcgccgg ggaccggcct 2880

gaggcccgac ggccctgtct ccgagtgccc tgcccagccc agtggaggct gggagcctgg 2940

tcccagtgct ctgccacctg tggagagggc atccagcagc ggcaggtggt gtgcaggacc 3000

aacgccaaca gcctcgggca ttgcgagggg gataggccag acactgtcca ggtctgcagc 3060

ctgcccgcct gtggaggaaa tcaccagaac tccacggtga gggccgatgt ctgggaactt 3120

gggacgccag aggggcagtg ggtgccacaa tctgaacccc tacatcccat taacaagata 3180

tcatcaacgg agccctgcac gggagacagg tctgtcttct gccagatgga agtgctcgat 3240

cgctactgct ccattcccgg ctaccaccgg ctctgctgtg tgtcctgcat caagaaggcc 3300

tcgggcccca accctggccc agaccctggc ccaacctcac tgccccccct ctccactcct 3360

ggaagcccct taccaggacc ccaggaccct gcagatgctg cagagcctcc tggaaagcca 3420

acgggatcag aggaccatca gcatggccga gccacacagc tcccaggagc tctggataca 3480

agctccccag ggacccagca tccctttgcc cctgagacac caatccctgg agcatcctgg 3540

agcatctccc ctaccacccc cgggggggctg ccttggggct ggactcagac acctacgcca 3600

gtccctgagg acaaagggca acctggagaa gacctgagac atcccggcac cagcctccct 3660

gctgcctccc cggtgacatg agctgtgccc tgccatccca ctggcacgtt tacactctgt 3720

gtactgcccc gtgactccca gctcagagga cacacatagc agggcaggcg caagcacaga 3780

cttcatttta aatcattcgc cttcttctcg tttggggctg tgatgctctt taccccacaa 3840

agcggggtgg gaggaagaca aagatcaggg aaagccctaa tcggagatac ctcagcaagc 3900

tgcccccggc gggactgacc ctctcagggc ccctgttggt ctcccctgcc aagaccaggg 3960

tcaactattg ctccctcctc acagaccctg ggcctgggca ggtctgaatc ccggctggtc 4020

tgtagctaga agctgtcagg gctgcctgcc ttcccggaac tgtgaggacc cctgtggagg 4080

ccctgcatat ttggcccctc tccccagaaa ggcaaagcag ggccagggta ggtgggggac 4140

tgttcacagc caggccgaga ggaggggggc ctgggaatgt ggcatgaggc ttcccagctg 4200

cagggctgga gggggtggaa cacaaggtga tcgcaggccc agctcctgga agccaagagc 4260

tccatgcagt tccaccagct gaggccaggc agcagaggcc agtttgtctt tgctggccag 4320

aagatggtgc tcatggccat actctggcct tgcagatgtc actagtgtta cttctagtga 4380

ctccagatta cagactggcc ccccaatctc accccagccc accagagaag ggggctcagg 4440

acaccctgga ccccaagtcc tcagcatcca gggatttcca aactggcgct cactccctga 4500

ctccaccagg atggcaactt caattatcac tctcagcctg gaaggggact ctgtgggaca 4560

cagagggaac acgatttctc aggctgtccc ttcaatcatt gcccttctcc gaagatcgct 4620

cctgctggag tcggacatct tcatcttcta cctggctcaa gctgggccag agtgtgtggt 4680

tctcccaggg gtggttggac cccaggactg aggaccagag tccactcata gcctggccct 4740

ggagatgaca agggccaccc aggccaagtg ccccagggca gggtgccagc ccctggcctg 4800

gtgctggagt ggggaagaca cactcaccca cggtgctgta agggcctgag ctgtgctcag 4860

ctgccggcca tgctacctcc aagggacagg taacagtctt agatcctctg gctctcagga 4920

agtggcaggg ggtcccagga cacctccggg gtcttggagg atgtctccta aactcctgcc 4980

aggtgataga ggtgcttctc acttcttcct tccccaaggc aaaggggctg ttctgagcca 5040

gcctggagga acatgagtag tgggcccctg gcctgcaacc cctttggaga gtggaggtcc 5100

tgggggggctc cccgccctcc ccctgttgcc ctcccctccc tgggatgctg gggcacacgc 5160

ggagtcattc ctgtgagaac cagcctggcc tgtgttaaac tcttgtgcct tggaaatcca 5220

gatctttaaa attttatgta tttattaaca tcgccattgg accccaaaa 5269

<210> 173

<211> 1226

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> ADAMTS14 isoform 1 precursor

<400> 173

Met Ala Pro Leu Arg Ala Leu Leu Ser Tyr Leu Leu Pro Leu His Cys

1 5 10 15

Ala Leu Cys Ala Ala Ala Gly Ser Arg Thr Pro Glu Leu His Leu Ser

20 25 30

Gly Lys Leu Ser Asp Tyr Gly Val Thr Val Pro Cys Ser Thr Asp Phe

35 40 45

Arg Gly Arg Phe Leu Ser His Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Ala Ser

50 55 60

Ala Gly Ser Met Val Val Asp Thr Pro Pro Thr Leu Pro Arg His Ser

65 70 75 80

Ser His Leu Arg Val Ala Arg Ser Pro Leu His Pro Gly Gly Thr Leu

85 90 95

Trp Pro Gly Arg Val Gly Arg His Ser Leu Tyr Phe Asn Val Thr Val

100 105 110

Phe Gly Lys Glu Leu His Leu Arg Leu Arg Pro Asn Arg Arg Leu Val

115 120 125

Val Pro Gly Ser Ser Val Glu Trp Gln Glu Asp Phe Arg Glu Leu Phe

130 135 140

Arg Gln Pro Leu Arg Gln Glu Cys Val Tyr Thr Gly Gly Val Thr Gly

145 150 155 160

Met Pro Gly Ala Ala Val Ala Ile Ser Asn Cys Asp Gly Leu Ala Gly

165 170 175

Leu Ile Arg Thr Asp Ser Thr Asp Phe Phe Ile Glu Pro Leu Glu Arg

180 185 190

Gly Gln Gln Glu Lys Glu Ala Ser Gly Arg Thr His Val Val Tyr Arg

195 200 205

Arg Glu Ala Val Gln Gln Glu Trp Ala Glu Pro Asp Gly Asp Leu His

210 215 220

Asn Glu Ala Phe Gly Leu Gly Asp Leu Pro Asn Leu Leu Gly Leu Val

225 230 235 240

Gly Asp Gln Leu Gly Asp Thr Glu Arg Lys Arg Arg His Ala Lys Pro

245 250 255

Gly Ser Tyr Ser Ile Glu Val Leu Leu Val Val Asp Asp Ser Val Val
260 265 270
Arg Phe His Gly Lys Glu His Val Gln Asn Tyr Val Leu Thr Leu Met

275 280 285
Asn Ile Val Asp Glu Ile Tyr His Asp Glu Ser Leu Gly Val His Ile
290 295 300
Asn Ile Ala Leu Val Arg Leu Ile Met Val Gly Tyr Arg Gln Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ile Glu Arg Gly Asn Pro Ser Arg Ser Leu Glu Gln Val Cys
325 330 335
Arg Trp Ala His Ser Gln Gln Arg Gln Asp Pro Ser His Ala Glu His

340 345 350
His Asp His Val Val Phe Leu Thr Arg Gln Asp Phe Gly Pro Ser Gly
355 360 365
Met Gln Gly Tyr Ala Pro Val Thr Gly Met Cys His Pro Leu Arg Ser
370 375 380
Cys Ala Leu Asn His Glu Asp Gly Phe Ser Ser Ala Phe Val Ile Ala
385 390 395 400
His Glu Thr Gly His Val Leu Gly Met Glu His Asp Gly Gln Gly Asn

405 410 415
Gly Cys Ala Asp Glu Thr Ser Leu Gly Ser Val Met Ala Pro Leu Val
420 425 430
Gln Ala Ala Phe His Arg Phe His Trp Ser Arg Cys Ser Lys Leu Glu
435 440 445
Leu Ser Arg Tyr Leu Pro Ser Tyr Asp Cys Leu Leu Asp Asp Pro Phe
450 455 460
Asp Pro Ala Trp Pro Gln Pro Pro Glu Leu Pro Gly Ile Asn Tyr Ser

465 470 475 480
Met Asp Glu Gln Cys Arg Phe Asp Phe Gly Ser Gly Tyr Gln Thr Cys
485 490 495
Leu Ala Phe Arg Thr Phe Glu Pro Cys Lys Gln Leu Trp Cys Ser His

500 505 510

Pro Asp Asn Pro Tyr Phe Cys Lys Thr Lys Lys Gly Pro Pro Leu Asp

515 520 525

Gly Thr Glu Cys Ala Pro Gly Lys Trp Cys Phe Lys Gly His Cys Ile

530 535 540

Trp Lys Ser Pro Glu Gln Thr Tyr Gly Gln Asp Gly Gly Trp Ser Ser

545 550 555 560

Trp Thr Lys Phe Gly Ser Cys Ser Arg Ser Cys Gly Gly Gly Val Arg

565 570 575

Ser Arg Ser Arg Ser Cys Asn Asn Pro Ser Pro Ala Tyr Gly Gly Arg

580 585 590

Leu Cys Leu Gly Pro Met Phe Glu Tyr Gln Val Cys Asn Ser Glu Glu

595 600 605

Cys Pro Gly Thr Tyr Glu Asp Phe Arg Ala Gln Gln Cys Ala Lys Arg

610 615 620

Asn Ser Tyr Tyr Val His Gln Asn Ala Lys His Ser Trp Val Pro Tyr

625 630 635 640

Glu Pro Asp Asp Asp Ala Gln Lys Cys Glu Leu Ile Cys Gln Ser Ala

645 650 655

Asp Thr Gly Asp Val Val Phe Met Asn Gln Val Val His Asp Gly Thr

660 665 670

Arg Cys Ser Tyr Arg Asp Pro Tyr Ser Val Cys Ala Arg Gly Glu Cys

675 680 685

Val Pro Val Gly Cys Asp Lys Glu Val Gly Ser Met Lys Ala Asp Asp

690 695 700

Lys Cys Gly Val Cys Gly Gly Asp Asn Ser His Cys Arg Thr Val Lys

705 710 715 720

Gly Thr Leu Gly Lys Ala Ser Lys Gln Ala Gly Ala Leu Lys Leu Val

725 730 735

Gln Ile Pro Ala Gly Ala Arg His Ile Gln Ile Glu Ala Leu Glu Lys

740 745 750

Ser Pro His Arg Ile Val Val Lys Asn Gln Val Thr Gly Ser Phe Ile
755 760 765
Leu Asn Pro Lys Gly Lys Glu Ala Thr Ser Arg Thr Phe Thr Ala Met
770 775 780
Gly Leu Glu Trp Glu Asp Ala Val Glu Asp Ala Lys Glu Ser Leu Lys

785 790 795 800
Thr Ser Gly Pro Leu Pro Glu Ala Ile Ala Ile Leu Ala Leu Pro Pro
805 810 815
Thr Glu Gly Gly Pro Arg Ser Ser Leu Ala Tyr Lys Tyr Val Ile His
820 825 830
Glu Asp Leu Leu Pro Leu Ile Gly Ser Asn Asn Val Leu Leu Glu Glu
835 840 845
Met Asp Thr Tyr Glu Trp Ala Leu Lys Ser Trp Ala Pro Cys Ser Lys

850 855 860
Ala Cys Gly Gly Gly Ile Gln Phe Thr Lys Tyr Gly Cys Arg Arg Arg
865 870 875 880
Arg Asp His His Met Val Gln Arg His Leu Cys Asp His Lys Lys Arg
885 890 895
Pro Lys Pro Ile Arg Arg Arg Cys Asn Gln His Pro Cys Ser Gln Pro
900 905 910
Val Trp Val Thr Glu Glu Trp Gly Ala Cys Ser Arg Ser Cys Gly Lys

915 920 925
Leu Gly Val Gln Thr Arg Gly Ile Gln Cys Leu Leu Pro Leu Ser Asn
930 935 940
Gly Thr His Lys Val Met Pro Ala Lys Ala Cys Ala Gly Asp Arg Pro
945 950 955 960
Glu Ala Arg Arg Pro Cys Leu Arg Val Pro Cys Pro Ala Gln Trp Arg
965 970 975
Leu Gly Ala Trp Ser Gln Cys Ser Ala Thr Cys Gly Glu Gly Ile Gln

980 985 990
Gln Arg Gln Val Val Cys Arg Thr Asn Ala Asn Ser Leu Gly His Cys

995 1000 1005

Glu Gly Asp Arg Pro Asp Thr Val Gln Val Cys Ser Leu Pro Ala Cys

1010 1015 1020

Gly Gly Asn His Gln Asn Ser Thr Val Arg Ala Asp Val Trp Glu Leu

1025 1030 1035 1040

Gly Thr Pro Glu Gly Gln Trp Val Pro Gln Ser Glu Pro Leu His Pro

1045 1050 1055

Ile Asn Lys Ile Ser Ser Thr Glu Pro Cys Thr Gly Asp Arg Ser Val

1060 1065 1070

Phe Cys Gln Met Glu Val Leu Asp Arg Tyr Cys Ser Ile Pro Gly Tyr

1075 1080 1085

His Arg Leu Cys Cys Val Ser Cys Ile Lys Lys Ala Ser Gly Pro Asn

1090 1095 1100

Pro Gly Pro Asp Pro Gly Pro Thr Ser Leu Pro Pro Phe Ser Thr Pro

1105 1110 1115 1120

Gly Ser Pro Leu Pro Gly Pro Gln Asp Pro Ala Asp Ala Ala Glu Pro

1125 1130 1135

Pro Gly Lys Pro Thr Gly Ser Glu Asp His Gln His Gly Arg Ala Thr

1140 1145 1150

Gln Leu Pro Gly Ala Leu Asp Thr Ser Ser Pro Gly Thr Gln His Pro

1155 1160 1165

Phe Ala Pro Glu Thr Pro Ile Pro Gly Ala Ser Trp Ser Ile Ser Pro

1170 1175 1180

Thr Thr Pro Gly Gly Leu Pro Trp Gly Trp Thr Gln Thr Pro Thr Pro

1185 1190 1195 1200

Val Pro Glu Asp Lys Gly Gln Pro Gly Glu Asp Leu Arg His Pro Gly

1205 1210 1215

Thr Ser Leu Pro Ala Ala Ser Pro Val Thr

1220 1225

<210> 174

<211> 974

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> ADAMTS14 isoform 1 mature

<400> 174

```
His Ala Lys Pro Gly Ser Tyr Ser Ile Glu Val Leu Leu Val Val Asp
 1               5                  10                  15
Asp Ser Val Val Arg Phe His Gly Lys Glu His Val Gln Asn Tyr Val
            20                  25                  30
Leu Thr Leu Met Asn Ile Val Asp Glu Ile Tyr His Asp Glu Ser Leu
        35                  40                  45
Gly Val His Ile Asn Ile Ala Leu Val Arg Leu Ile Met Val Gly Tyr
    50                  55                  60

Arg Gln Ser Leu Ser Leu Ile Glu Arg Gly Asn Pro Ser Arg Ser Leu
65                  70                  75                  80
Glu Gln Val Cys Arg Trp Ala His Ser Gln Gln Arg Gln Asp Pro Ser
                85                  90                  95
His Ala Glu His His Asp His Val Val Phe Leu Thr Arg Gln Asp Phe
            100                 105                 110
Gly Pro Ser Gly Met Gln Gly Tyr Ala Pro Val Thr Gly Met Cys His
        115                 120                 125

Pro Leu Arg Ser Cys Ala Leu Asn His Glu Asp Gly Phe Ser Ser Ala
    130                 135                 140
Phe Val Ile Ala His Glu Thr Gly His Val Leu Gly Met Glu His Asp
145                 150                 155                 160
Gly Gln Gly Asn Gly Cys Ala Asp Glu Thr Ser Leu Gly Ser Val Met
                165                 170                 175
Ala Pro Leu Val Gln Ala Ala Phe His Arg Phe His Trp Ser Arg Cys
            180                 185                 190

Ser Lys Leu Glu Leu Ser Arg Tyr Leu Pro Ser Tyr Asp Cys Leu Leu
        195                 200                 205
Asp Asp Pro Phe Asp Pro Ala Trp Pro Gln Pro Pro Glu Leu Pro Gly
```

210 215 220

Ile Asn Tyr Ser Met Asp Glu Gln Cys Arg Phe Asp Phe Gly Ser Gly

225 230 235 240

Tyr Gln Thr Cys Leu Ala Phe Arg Thr Phe Glu Pro Cys Lys Gln Leu

245 250 255

Trp Cys Ser His Pro Asp Asn Pro Tyr Phe Cys Lys Thr Lys Lys Gly

260 265 270

Pro Pro Leu Asp Gly Thr Glu Cys Ala Pro Gly Lys Trp Cys Phe Lys

275 280 285

Gly His Cys Ile Trp Lys Ser Pro Glu Gln Thr Tyr Gly Gln Asp Gly

290 295 300

Gly Trp Ser Ser Trp Thr Lys Phe Gly Ser Cys Ser Arg Ser Cys Gly

305 310 315 320

Gly Gly Val Arg Ser Arg Ser Arg Ser Cys Asn Asn Pro Ser Pro Ala

325 330 335

Tyr Gly Gly Arg Leu Cys Leu Gly Pro Met Phe Glu Tyr Gln Val Cys

340 345 350

Asn Ser Glu Glu Cys Pro Gly Thr Tyr Glu Asp Phe Arg Ala Gln Gln

355 360 365

Cys Ala Lys Arg Asn Ser Tyr Tyr Val His Gln Asn Ala Lys His Ser

370 375 380

Trp Val Pro Tyr Glu Pro Asp Asp Asp Ala Gln Lys Cys Glu Leu Ile

385 390 395 400

Cys Gln Ser Ala Asp Thr Gly Asp Val Val Phe Met Asn Gln Val Val

405 410 415

His Asp Gly Thr Arg Cys Ser Tyr Arg Asp Pro Tyr Ser Val Cys Ala

420 425 430

Arg Gly Glu Cys Val Pro Val Gly Cys Asp Lys Glu Val Gly Ser Met

435 440 445

Lys Ala Asp Asp Lys Cys Gly Val Cys Gly Gly Asp Asn Ser His Cys

450 455 460

Arg Thr Val Lys Gly Thr Leu Gly Lys Ala Ser Lys Gln Ala Gly Ala
465 470 475 480
Leu Lys Leu Val Gln Ile Pro Ala Gly Ala Arg His Ile Gln Ile Glu
485 490 495
Ala Leu Glu Lys Ser Pro His Arg Ile Val Val Lys Asn Gln Val Thr
500 505 510

Gly Ser Phe Ile Leu Asn Pro Lys Gly Lys Glu Ala Thr Ser Arg Thr
515 520 525
Phe Thr Ala Met Gly Leu Glu Trp Glu Asp Ala Val Glu Asp Ala Lys
530 535 540
Glu Ser Leu Lys Thr Ser Gly Pro Leu Pro Glu Ala Ile Ala Ile Leu
545 550 555 560
Ala Leu Pro Pro Thr Glu Gly Gly Pro Arg Ser Ser Leu Ala Tyr Lys
565 570 575

Tyr Val Ile His Glu Asp Leu Leu Pro Leu Ile Gly Ser Asn Asn Val
580 585 590
Leu Leu Glu Glu Met Asp Thr Tyr Glu Trp Ala Leu Lys Ser Trp Ala
595 600 605
Pro Cys Ser Lys Ala Cys Gly Gly Gly Ile Gln Phe Thr Lys Tyr Gly
610 615 620
Cys Arg Arg Arg Arg Asp His His Met Val Gln Arg His Leu Cys Asp
625 630 635 640

His Lys Lys Arg Pro Lys Pro Ile Arg Arg Arg Cys Asn Gln His Pro
645 650 655
Cys Ser Gln Pro Val Trp Val Thr Glu Glu Trp Gly Ala Cys Ser Arg
660 665 670
Ser Cys Gly Lys Leu Gly Val Gln Thr Arg Gly Ile Gln Cys Leu Leu
675 680 685
Pro Leu Ser Asn Gly Thr His Lys Val Met Pro Ala Lys Ala Cys Ala
690 695 700

Gly Asp Arg Pro Glu Ala Arg Arg Pro Cys Leu Arg Val Pro Cys Pro

705 710 715 720

Ala Gln Trp Arg Leu Gly Ala Trp Ser Gln Cys Ser Ala Thr Cys Gly

725 730 735

Glu Gly Ile Gln Gln Arg Gln Val Val Cys Arg Thr Asn Ala Asn Ser

740 745 750

Leu Gly His Cys Glu Gly Asp Arg Pro Asp Thr Val Gln Val Cys Ser

755 760 765

Leu Pro Ala Cys Gly Gly Asn His Gln Asn Ser Thr Val Arg Ala Asp

770 775 780

Val Trp Glu Leu Gly Thr Pro Glu Gly Gln Trp Val Pro Gln Ser Glu

785 790 795 800

Pro Leu His Pro Ile Asn Lys Ile Ser Ser Thr Glu Pro Cys Thr Gly

805 810 815

Asp Arg Ser Val Phe Cys Gln Met Glu Val Leu Asp Arg Tyr Cys Ser

820 825 830

Ile Pro Gly Tyr His Arg Leu Cys Cys Val Ser Cys Ile Lys Lys Ala

835 840 845

Ser Gly Pro Asn Pro Gly Pro Asp Pro Gly Pro Thr Ser Leu Pro Pro

850 855 860

Phe Ser Thr Pro Gly Ser Pro Leu Pro Gly Pro Gln Asp Pro Ala Asp

865 870 875 880

Ala Ala Glu Pro Pro Gly Lys Pro Thr Gly Ser Glu Asp His Gln His

885 890 895

Gly Arg Ala Thr Gln Leu Pro Gly Ala Leu Asp Thr Ser Ser Pro Gly

900 905 910

Thr Gln His Pro Phe Ala Pro Glu Thr Pro Ile Pro Gly Ala Ser Trp

915 920 925

Ser Ile Ser Pro Thr Thr Pro Gly Gly Leu Pro Trp Gly Trp Thr Gln

930 935 940

Thr Pro Thr Pro Val Pro Glu Asp Lys Gly Gln Pro Gly Glu Asp Leu

945 950 955 960

Arg His Pro Gly Thr Ser Leu Pro Ala Ala Ser Pro Val Thr

965 970

<210> 175

<211> 5260

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> ADAMTS14 transcript variant 2

<400> 175

atggctccac tccgcgcgct gctgtcctac ctgctgcctt tgcactgtgc gctctgcgcc 60

gccgcgggca gccggacccc agagctgcac ctctctggaa agctcagtga ctatggtgtg 120

acagtgccct gcagcacaga ctttcgggga cgcttcctct cccacgtggt gtctggccca 180

gcagcagcct ctgcagggag catggtagtg gacacgccac ccacactacc acgacactcc 240

agtcacctcc gggtggctcg cagccctctg cacccaggag ggaccctgtg gcctggcagg 300

gtggggcgcc actccctcta cttcaatgtc actgttttcg ggaaggaact gcacttgcgc 360

ctgcggccca atcggaggtt ggtagtgcca ggatcctcag tggagtggca ggaggatttt 420

cgggagctgt tccggcagcc cttacggcag gagtgtgtgt acactggagg tgtcactgga 480

atgcctgggg cagctgttgc catcagcaac tgtgacggat tggcgggcct catccgcaca 540

gacagcaccg acttcttcat tgagcctctg gagcggggcc agcaggagaa ggaggccagc 600

gggaggacac atgtggtgta ccgccgggag gccgtccagc aggagtgggc agaacctgac 660

ggggacctgc acaatgaagc ctttggcctg ggagaccttc ccaacctgct gggcctggtg 720

ggggaccagc tgggcgacac agagcggaag cggcggcatg ccaagccagg cagctacagc 780

atcgaggtgc tgctggtggt ggacgactcg gtggttcgct tccatggcaa ggagcatgtg 840

cagaactatg tcctcaccct catgaatatc gtagatgaga tttaccacga tgagtccctg 900

ggggttcata taaatattgc cctcgtccgc ttgatcatgg ttggctaccg acagtccctg 960

agcctgatcg agcgcgggaa cccctcacgc agcctggagc aggtgtgtcg ctgggcacac 1020

tcccagcagc gccaggaccc cagccacgct gagcaccatg accacgttgt gttcctcacc 1080

cggcaggact ttgggccctc agggtatgca cccgtcactg gcatgtgtca ccccctgagg 1140

agctgtgccc tcaaccatga ggatggcttc tcctcagcct tcgtgatagc tcatgagacc 1200

ggccacgtgc tcggcatgga gcatgacggt caggggaatg gctgtgcaga tgagaccagc 1260

ctgggcagcg tcatggcgcc cctggtgcag gctgccttcc accgcttcca ttggtcccgc 1320

tgcagcaagc tggagctcag ccgctacctc ccctcctacg actgcctcct cgatgacccc 1380

tttgatcctg cctggcccca gcccccagag ctgcctggga tcaactactc aatggatgag 1440

cagtgccgct ttgactttgg cagtggctac cagacctgct tggcattcag gacctttgag 1500

ccctgcaagc agctgtggtg cagccatcct gacaacccgt acttctgcaa gaccaagaag 1560

gggccccccgc tggatgggac tgagtgtgca cccggcaagt ggtgcttcaa aggtcactgc 1620

atctggaagt cgccggagca gacatatggc caggatggag gctggagctc ctggaccaag 1680

tttgggtcat gttcgcggtc atgtgggggc ggggtgcgat cccgcagccg gagctgcaac 1740

aacccctccc cagcctatgg aggccgcctg tgcttagggc ccatgttcga gtaccaggtc 1800

tgcaacagcg aggagtgccc tgggacctac gaggacttcc gggcccagca gtgtgccaag 1860

cgcaactcct actatgtgca ccagaatgcc aagcacagct gggtgcccta cgagcctgac 1920

gatgacgccc agaagtgtga gctgatctgc cagtcggcgg acacgggggа cgtggtgttc 1980

atgaaccagg tggttcacga tgggacacgc tgcagctacc gggacccata cagcgtctgt 2040

gcgcgtggcg agtgtgtgcc tgtcggctgt gacaaggagg tggggtccat gaaggcggat 2100

gacaagtgtg gagtctgcgg gggtgacaac tcccactgca ggactgtgaa ggggacgctg 2160

ggcaaggcct ccaagcaggc aggagctctc aagctggtgc agatcccagc aggtgccagg 2220

cacatccaga ttgaggcact ggagaagtcc ccccaccgca ttgtggtgaa gaaccaggtc 2280

accggcagct tcatcctcaa ccccaagggc aaggaagcca caagccggac cttcaccgcc 2340

atgggcctgg agtgggagga tgcggtggag gatgccaagg aaagcctcaa gaccagcggg 2400

cccctgcctg aagccattgc catcctggct ctccccccaa ctgagggtgg cccccgcagc 2460

agcctggcct acaagtacgt catccatgag gacctgctgc cccttatcgg gagcaacaat 2520

gtgctcctgg aggagatgga cacctatgag tgggcgctca agagctgggc cccctgcagc 2580

aaggcctgtg gaggagggat ccagttcacc aaatacggct gccggcgcag acgagaccac 2640

cacatggtgc agcgacacct gtgtgaccac aagaagaggc ccaagcccat ccgccggcgc 2700

tgcaaccagc acccgtgctc tcagcctgtg tgggtgacgg aggagtgggg tgcctgcagc 2760

cggagctgtg ggaagctggg ggtgcagaca cgggggatac agtgcctgct gcccctctcc 2820

aatggaaccc acaaggtcat gccggccaaa gcctgcgccg gggaccggcc tgaggcccga 2880

cggccctgtc tccgagtgcc ctgcccagcc cagtggaggc tgggagcctg gtcccagtgc 2940

tctgccacct gtggagaggg catccagcag cggcaggtgg tgtgcaggac caacgccaac 3000

agcctcgggc attgcgaggg ggataggcca gacactgtcc aggtctgcag cctgcccgcc 3060

tgtggaggaa atcaccagaa ctccacggtg agggccgatg tctgggaact tgggacgcca 3120

gaggggcagt gggtgccaca atctgaaccc ctacatccca ttaacaagat atcatcaacg 3180

gagccctgca cgggagacag gtctgtcttc tgccagatgg aagtgctcga tcgctactgc 3240

tccattcccg gctaccaccg gctctgctgt gtgtcctgca tcaagaaggc ctcgggcccc 3300

aaccctggcc cagaccctgg cccaacctca ctgccccct tctccactcc tggaagcccc 3360

ttaccaggac cccaggaccc tgcagatgct gcagagcctc ctggaaagcc aacgggatca 3420

gaggaccatc agcatggccg agccacacag ctcccaggag ctctggatac aagctcccca 3480

gggacccagc atccctttgc ccctgagaca ccaatccctg gagcatcctg gagcatctcc 3540

cctaccaccc ccgggggggct gccttggggc tggactcaga cacctacgcc agtccctgag 3600

gacaaagggc aacctggaga agacctgaga catcccggca ccagcctccc tgctgcctcc 3660

ccggtgacat gagctgtgcc ctgccatccc actggcacgt ttacactctg tgtactgccc 3720

cgtgactccc agctcagagg acacacatag cagggcaggc gcaagcacag acttcatttt 3780

aaatcattcg ccttcttctc gtttggggct gtgatgctct ttaccccaca aagcggggtg 3840

ggaggaagac aaagatcagg gaaagcccta atcggagata cctcagcaag ctgcccccgg 3900

cgggactgac cctctcaggg cccctgttgg tctcccctgc caagaccagg gtcaactatt 3960

gctccctcct cacagaccct gggcctgggc aggtctgaat cccggctggt ctgtagctag 4020

aagctgtcag ggctgcctgc cttcccggaa ctgtgaggac ccctgtggag gccctgcata 4080

tttggcccct ctccccagaa aggcaaagca gggccagggt aggtggggga ctgttcacag 4140

ccaggccgag aggaggggggg cctgggaatg tggcatgagg cttcccagct gcagggctgg 4200

agggggtgga acacaaggtg atcgcaggcc cagctcctgg aagccaagag ctccatgcag 4260

ttccaccagc tgaggccagg cagcagaggc cagtttgtct ttgctggcca gaagatggtg 4320

ctcatggcca tactctggcc ttgcagatgt cactagtgtt acttctagtg actccagatt 4380

acagactggc cccccaatct caccccagcc caccagagaa gggggctcag gacaccctgg 4440

accccaagtc ctcagcatcc agggatttcc aaactggcgc tcactccctg actccaccag 4500

gatggcaact tcaattatca ctctcagcct ggaaggggac tctgtgggac acagagggaa 4560

cacgatttct caggctgtcc cttcaatcat tgcccttctc cgaagatcgc tcctgctgga 4620

gtcggacatc ttcatcttct acctggctca agctgggcca gagtgtgtgg ttctcccagg 4680

ggtggttgga ccccaggact gaggaccaga gtccactcat agcctggccc tggagatgac 4740

aagggccacc caggccaagt gccccagggc agggtgccag cccctggcct ggtgctggag 4800

tggggaagac acactcaccc acggtgctgt aagggcctga gctgtgctca gctgccggcc 4860

atgctacctc caagggacag gtaacagtct tagatcctct ggctctcagg aagtggcagg 4920

gggtcccagg acacctccgg ggtcttggag gatgtctcct aaactcctgc caggtgatag 4980

aggtgcttct cacttcttcc ttccccaagg caaaggggct gttctgagcc agcctggagg 5040

aacatgagta gtgggcccct ggcctgcaac ccctttggag agtggaggtc ctgggggggct 5100

ccccgccctc cccctgttgc cctcccctcc ctgggatgct ggggcacacg cggagtcatt 5160

cctgtgagaa ccagcctggc ctgtgttaaa ctcttgtgcc ttggaaatcc agatctttaa 5220

aattttatgt atttattaac atcgccattg gaccccaaaa 5260

<210> 176

<211> 1223

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> ADAMTS14 isoform b precursor

<400> 176

Met Ala Pro Leu Arg Ala Leu Leu Ser Tyr Leu Leu Pro Leu His Cys
1 5 10 15

Ala Leu Cys Ala Ala Ala Gly Ser Arg Thr Pro Glu Leu His Leu Ser
20 25 30

Gly Lys Leu Ser Asp Tyr Gly Val Thr Val Pro Cys Ser Thr Asp Phe
35 40 45

Arg Gly Arg Phe Leu Ser His Val Val Ser Gly Pro Ala Ala Ala Ser
50 55 60

Ala Gly Ser Met Val Val Asp Thr Pro Pro Thr Leu Pro Arg His Ser
65 70 75 80

Ser His Leu Arg Val Ala Arg Ser Pro Leu His Pro Gly Gly Thr Leu
85 90 95

Trp Pro Gly Arg Val Gly Arg His Ser Leu Tyr Phe Asn Val Thr Val
100 105 110

Phe Gly Lys Glu Leu His Leu Arg Leu Arg Pro Asn Arg Arg Leu Val
115 120 125

Val Pro Gly Ser Ser Val Glu Trp Gln Glu Asp Phe Arg Glu Leu Phe
130 135 140

Arg Gln Pro Leu Arg Gln Glu Cys Val Tyr Thr Gly Gly Val Thr Gly
145 150 155 160

Met Pro Gly Ala Ala Val Ala Ile Ser Asn Cys Asp Gly Leu Ala Gly
165 170 175

Leu Ile Arg Thr Asp Ser Thr Asp Phe Phe Ile Glu Pro Leu Glu Arg
180 185 190
Gly Gln Gln Glu Lys Glu Ala Ser Gly Arg Thr His Val Val Tyr Arg
195 200 205

Arg Glu Ala Val Gln Gln Glu Trp Ala Glu Pro Asp Gly Asp Leu His
210 215 220
Asn Glu Ala Phe Gly Leu Gly Asp Leu Pro Asn Leu Leu Gly Leu Val
225 230 235 240
Gly Asp Gln Leu Gly Asp Thr Glu Arg Lys Arg Arg His Ala Lys Pro
245 250 255
Gly Ser Tyr Ser Ile Glu Val Leu Leu Val Val Asp Asp Ser Val Val
260 265 270

Arg Phe His Gly Lys Glu His Val Gln Asn Tyr Val Leu Thr Leu Met
275 280 285
Asn Ile Val Asp Glu Ile Tyr His Asp Glu Ser Leu Gly Val His Ile
290 295 300
Asn Ile Ala Leu Val Arg Leu Ile Met Val Gly Tyr Arg Gln Ser Leu
305 310 315 320
Ser Leu Ile Glu Arg Gly Asn Pro Ser Arg Ser Leu Glu Gln Val Cys
325 330 335

Arg Trp Ala His Ser Gln Gln Arg Gln Asp Pro Ser His Ala Glu His
340 345 350
His Asp His Val Val Phe Leu Thr Arg Gln Asp Phe Gly Pro Ser Gly
355 360 365
Tyr Ala Pro Val Thr Gly Met Cys His Pro Leu Arg Ser Cys Ala Leu
370 375 380
Asn His Glu Asp Gly Phe Ser Ser Ala Phe Val Ile Ala His Glu Thr
385 390 395 400

Gly His Val Leu Gly Met Glu His Asp Gly Gln Gly Asn Gly Cys Ala
405 410 415
Asp Glu Thr Ser Leu Gly Ser Val Met Ala Pro Leu Val Gln Ala Ala

420 425 430

Phe His Arg Phe His Trp Ser Arg Cys Ser Lys Leu Glu Leu Ser Arg

435 440 445

Tyr Leu Pro Ser Tyr Asp Cys Leu Leu Asp Asp Pro Phe Asp Pro Ala

450 455 460

Trp Pro Gln Pro Pro Glu Leu Pro Gly Ile Asn Tyr Ser Met Asp Glu

465 470 475 480

Gln Cys Arg Phe Asp Phe Gly Ser Gly Tyr Gln Thr Cys Leu Ala Phe

485 490 495

Arg Thr Phe Glu Pro Cys Lys Gln Leu Trp Cys Ser His Pro Asp Asn

500 505 510

Pro Tyr Phe Cys Lys Thr Lys Lys Gly Pro Pro Leu Asp Gly Thr Glu

515 520 525

Cys Ala Pro Gly Lys Trp Cys Phe Lys Gly His Cys Ile Trp Lys Ser

530 535 540

Pro Glu Gln Thr Tyr Gly Gln Asp Gly Gly Trp Ser Ser Trp Thr Lys

545 550 555 560

Phe Gly Ser Cys Ser Arg Ser Cys Gly Gly Gly Val Arg Ser Arg Ser

565 570 575

Arg Ser Cys Asn Asn Pro Ser Pro Ala Tyr Gly Gly Arg Leu Cys Leu

580 585 590

Gly Pro Met Phe Glu Tyr Gln Val Cys Asn Ser Glu Glu Cys Pro Gly

595 600 605

Thr Tyr Glu Asp Phe Arg Ala Gln Gln Cys Ala Lys Arg Asn Ser Tyr

610 615 620

Tyr Val His Gln Asn Ala Lys His Ser Trp Val Pro Tyr Glu Pro Asp

625 630 635 640

Asp Asp Ala Gln Lys Cys Glu Leu Ile Cys Gln Ser Ala Asp Thr Gly

645 650 655

Asp Val Val Phe Met Asn Gln Val Val His Asp Gly Thr Arg Cys Ser

660 665 670

Tyr Arg Asp Pro Tyr Ser Val Cys Ala Arg Gly Glu Cys Val Pro Val
675 680 685

Gly Cys Asp Lys Glu Val Gly Ser Met Lys Ala Asp Asp Lys Cys Gly
690 695 700

Val Cys Gly Gly Asp Asn Ser His Cys Arg Thr Val Lys Gly Thr Leu
705 710 715 720

Gly Lys Ala Ser Lys Gln Ala Gly Ala Leu Lys Leu Val Gln Ile Pro
725 730 735

Ala Gly Ala Arg His Ile Gln Ile Glu Ala Leu Glu Lys Ser Pro His
740 745 750

Arg Ile Val Val Lys Asn Gln Val Thr Gly Ser Phe Ile Leu Asn Pro
755 760 765

Lys Gly Lys Glu Ala Thr Ser Arg Thr Phe Thr Ala Met Gly Leu Glu
770 775 780

Trp Glu Asp Ala Val Glu Asp Ala Lys Glu Ser Leu Lys Thr Ser Gly
785 790 795 800

Pro Leu Pro Glu Ala Ile Ala Ile Leu Ala Leu Pro Pro Thr Glu Gly
805 810 815

Gly Pro Arg Ser Ser Leu Ala Tyr Lys Tyr Val Ile His Glu Asp Leu
820 825 830

Leu Pro Leu Ile Gly Ser Asn Asn Val Leu Leu Glu Glu Met Asp Thr
835 840 845

Tyr Glu Trp Ala Leu Lys Ser Trp Ala Pro Cys Ser Lys Ala Cys Gly
850 855 860

Gly Gly Ile Gln Phe Thr Lys Tyr Gly Cys Arg Arg Arg Arg Asp His
865 870 875 880

His Met Val Gln Arg His Leu Cys Asp His Lys Lys Arg Pro Lys Pro
885 890 895

Ile Arg Arg Arg Cys Asn Gln His Pro Cys Ser Gln Pro Val Trp Val
900 905 910

Thr Glu Glu Trp Gly Ala Cys Ser Arg Ser Cys Gly Lys Leu Gly Val

915 920 925

Gln Thr Arg Gly Ile Gln Cys Leu Leu Pro Leu Ser Asn Gly Thr His

930 935 940

Lys Val Met Pro Ala Lys Ala Cys Ala Gly Asp Arg Pro Glu Ala Arg

945 950 955 960

Arg Pro Cys Leu Arg Val Pro Cys Pro Ala Gln Trp Arg Leu Gly Ala

965 970 975

Trp Ser Gln Cys Ser Ala Thr Cys Gly Glu Gly Ile Gln Gln Arg Gln

980 985 990

Val Val Cys Arg Thr Asn Ala Asn Ser Leu Gly His Cys Glu Gly Asp

995 1000 1005

Arg Pro Asp Thr Val Gln Val Cys Ser Leu Pro Ala Cys Gly Gly Asn

1010 1015 1020

His Gln Asn Ser Thr Val Arg Ala Asp Val Trp Glu Leu Gly Thr Pro

1025 1030 1035 1040

Glu Gly Gln Trp Val Pro Gln Ser Glu Pro Leu His Pro Ile Asn Lys

1045 1050 1055

Ile Ser Ser Thr Glu Pro Cys Thr Gly Asp Arg Ser Val Phe Cys Gln

1060 1065 1070

Met Glu Val Leu Asp Arg Tyr Cys Ser Ile Pro Gly Tyr His Arg Leu

1075 1080 1085

Cys Cys Val Ser Cys Ile Lys Lys Ala Ser Gly Pro Asn Pro Gly Pro

1090 1095 1100

Asp Pro Gly Pro Thr Ser Leu Pro Pro Phe Ser Thr Pro Gly Ser Pro

1105 1110 1115 1120

Leu Pro Gly Pro Gln Asp Pro Ala Asp Ala Ala Glu Pro Pro Gly Lys

1125 1130 1135

Pro Thr Gly Ser Glu Asp His Gln His Gly Arg Ala Thr Gln Leu Pro

1140 1145 1150

Gly Ala Leu Asp Thr Ser Ser Pro Gly Thr Gln His Pro Phe Ala Pro

1155 1160 1165

Glu Thr Pro Ile Pro Gly Ala Ser Trp Ser Ile Ser Pro Thr Thr Pro

1170 1175 1180

Gly Gly Leu Pro Trp Gly Trp Thr Gln Thr Pro Thr Pro Val Pro Glu

1185 1190 1195 1200

Asp Lys Gly Gln Pro Gly Glu Asp Leu Arg His Pro Gly Thr Ser Leu

1205 1210 1215

Pro Ala Ala Ser Pro Val Thr

1220

<210> 177

<211> 971

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> ADAMTS14 isoform 2 mature

<400> 177

His Ala Lys Pro Gly Ser Tyr Ser Ile Glu Val Leu Leu Val Val Asp

1 5 10 15

Asp Ser Val Val Arg Phe His Gly Lys Glu His Val Gln Asn Tyr Val

20 25 30

Leu Thr Leu Met Asn Ile Val Asp Glu Ile Tyr His Asp Glu Ser Leu

35 40 45

Gly Val His Ile Asn Ile Ala Leu Val Arg Leu Ile Met Val Gly Tyr

50 55 60

Arg Gln Ser Leu Ser Leu Ile Glu Arg Gly Asn Pro Ser Arg Ser Leu

65 70 75 80

Glu Gln Val Cys Arg Trp Ala His Ser Gln Gln Arg Gln Asp Pro Ser

85 90 95

His Ala Glu His His Asp His Val Val Phe Leu Thr Arg Gln Asp Phe

100 105 110

Gly Pro Ser Gly Tyr Ala Pro Val Thr Gly Met Cys His Pro Leu Arg

115 120 125

Ser Cys Ala Leu Asn His Glu Asp Gly Phe Ser Ser Ala Phe Val Ile

130 135 140

Ala His Glu Thr Gly His Val Leu Gly Met Glu His Asp Gly Gln Gly

145 150 155 160

Asn Gly Cys Ala Asp Glu Thr Ser Leu Gly Ser Val Met Ala Pro Leu

165 170 175

Val Gln Ala Ala Phe His Arg Phe His Trp Ser Arg Cys Ser Lys Leu

180 185 190

Glu Leu Ser Arg Tyr Leu Pro Ser Tyr Asp Cys Leu Leu Asp Asp Pro

195 200 205

Phe Asp Pro Ala Trp Pro Gln Pro Pro Glu Leu Pro Gly Ile Asn Tyr

210 215 220

Ser Met Asp Glu Gln Cys Arg Phe Asp Phe Gly Ser Gly Tyr Gln Thr

225 230 235 240

Cys Leu Ala Phe Arg Thr Phe Glu Pro Cys Lys Gln Leu Trp Cys Ser

245 250 255

His Pro Asp Asn Pro Tyr Phe Cys Lys Thr Lys Lys Gly Pro Pro Leu

260 265 270

Asp Gly Thr Glu Cys Ala Pro Gly Lys Trp Cys Phe Lys Gly His Cys

275 280 285

Ile Trp Lys Ser Pro Glu Gln Thr Tyr Gly Gln Asp Gly Gly Trp Ser

290 295 300

Ser Trp Thr Lys Phe Gly Ser Cys Ser Arg Ser Cys Gly Gly Gly Val

305 310 315 320

Arg Ser Arg Ser Arg Ser Cys Asn Asn Pro Ser Pro Ala Tyr Gly Gly

325 330 335

Arg Leu Cys Leu Gly Pro Met Phe Glu Tyr Gln Val Cys Asn Ser Glu

340 345 350

Glu Cys Pro Gly Thr Tyr Glu Asp Phe Arg Ala Gln Gln Cys Ala Lys

355 360 365

Arg Asn Ser Tyr Tyr Val His Gln Asn Ala Lys His Ser Trp Val Pro

370 375 380

Tyr Glu Pro Asp Asp Asp Ala Gln Lys Cys Glu Leu Ile Cys Gln Ser
385 390 395 400
Ala Asp Thr Gly Asp Val Val Phe Met Asn Gln Val Val His Asp Gly
405 410 415
Thr Arg Cys Ser Tyr Arg Asp Pro Tyr Ser Val Cys Ala Arg Gly Glu
420 425 430
Cys Val Pro Val Gly Cys Asp Lys Glu Val Gly Ser Met Lys Ala Asp

435 440 445
Asp Lys Cys Gly Val Cys Gly Gly Asp Asn Ser His Cys Arg Thr Val
450 455 460
Lys Gly Thr Leu Gly Lys Ala Ser Lys Gln Ala Gly Ala Leu Lys Leu
465 470 475 480
Val Gln Ile Pro Ala Gly Ala Arg His Ile Gln Ile Glu Ala Leu Glu
485 490 495
Lys Ser Pro His Arg Ile Val Val Lys Asn Gln Val Thr Gly Ser Phe

500 505 510
Ile Leu Asn Pro Lys Gly Lys Glu Ala Thr Ser Arg Thr Phe Thr Ala
515 520 525
Met Gly Leu Glu Trp Glu Asp Ala Val Glu Asp Ala Lys Glu Ser Leu
530 535 540
Lys Thr Ser Gly Pro Leu Pro Glu Ala Ile Ala Ile Leu Ala Leu Pro
545 550 555 560
Pro Thr Glu Gly Gly Pro Arg Ser Ser Leu Ala Tyr Lys Tyr Val Ile

565 570 575
His Glu Asp Leu Leu Pro Leu Ile Gly Ser Asn Asn Val Leu Leu Glu
580 585 590
Glu Met Asp Thr Tyr Glu Trp Ala Leu Lys Ser Trp Ala Pro Cys Ser
595 600 605
Lys Ala Cys Gly Gly Gly Ile Gln Phe Thr Lys Tyr Gly Cys Arg Arg
610 615 620
Arg Arg Asp His His Met Val Gln Arg His Leu Cys Asp His Lys Lys

625 630 635 640

Arg Pro Lys Pro Ile Arg Arg Arg Cys Asn Gln His Pro Cys Ser Gln

645 650 655

Pro Val Trp Val Thr Glu Glu Trp Gly Ala Cys Ser Arg Ser Cys Gly

660 665 670

Lys Leu Gly Val Gln Thr Arg Gly Ile Gln Cys Leu Leu Pro Leu Ser

675 680 685

Asn Gly Thr His Lys Val Met Pro Ala Lys Ala Cys Ala Gly Asp Arg

690 695 700

Pro Glu Ala Arg Arg Pro Cys Leu Arg Val Pro Cys Pro Ala Gln Trp

705 710 715 720

Arg Leu Gly Ala Trp Ser Gln Cys Ser Ala Thr Cys Gly Glu Gly Ile

725 730 735

Gln Gln Arg Gln Val Val Cys Arg Thr Asn Ala Asn Ser Leu Gly His

740 745 750

Cys Glu Gly Asp Arg Pro Asp Thr Val Gln Val Cys Ser Leu Pro Ala

755 760 765

Cys Gly Gly Asn His Gln Asn Ser Thr Val Arg Ala Asp Val Trp Glu

770 775 780

Leu Gly Thr Pro Glu Gly Gln Trp Val Pro Gln Ser Glu Pro Leu His

785 790 795 800

Pro Ile Asn Lys Ile Ser Ser Thr Glu Pro Cys Thr Gly Asp Arg Ser

805 810 815

Val Phe Cys Gln Met Glu Val Leu Asp Arg Tyr Cys Ser Ile Pro Gly

820 825 830

Tyr His Arg Leu Cys Cys Val Ser Cys Ile Lys Lys Ala Ser Gly Pro

835 840 845

Asn Pro Gly Pro Asp Pro Gly Pro Thr Ser Leu Pro Pro Phe Ser Thr

850 855 860

Pro Gly Ser Pro Leu Pro Gly Pro Gln Asp Pro Ala Asp Ala Ala Glu

865 870 875 880

Pro Pro Gly Lys Pro Thr Gly Ser Glu Asp His Gln His Gly Arg Ala

885 890 895

Thr Gln Leu Pro Gly Ala Leu Asp Thr Ser Ser Pro Gly Thr Gln His

900 905 910

Pro Phe Ala Pro Glu Thr Pro Ile Pro Gly Ala Ser Trp Ser Ile Ser

915 920 925

Pro Thr Thr Pro Gly Gly Leu Pro Trp Gly Trp Thr Gln Thr Pro Thr

930 935 940

Pro Val Pro Glu Asp Lys Gly Gln Pro Gly Glu Asp Leu Arg His Pro

945 950 955 960

Gly Thr Ser Leu Pro Ala Ala Ser Pro Val Thr

965 970

<210> 178

<211> 1904

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Cathepsin C

<400> 178

agctatttca aggcgcgcgc ctcgtggtgg actcaccgct agcccgcagc gctcggcttc 60

ctggtaattc ttcacctctt ttctcagctc cctgcagcat gggtgctggg ccctccttgc 120

tgctcgccgc cctcctgctg cttctctccg gcgacggcgc cgtgcgctgc gacacacctg 180

ccaactgcac ctatcttgac ctgctgggca cctgggtctt ccaggtgggc tccagcggtt 240

cccagcgcga tgtcaactgc tcggttatgg gaccacaaga aaaaaaagta gtggtgtacc 300

ttcagaagct ggatacagca tatgatgacc ttggcaattc tggccatttc accatcattt 360

acaaccaagg ctttgagatt gtgttgaatg actacaagtg gtttgccttt tttaagtata 420

aagaagaggg cagcaaggtg accacttact gcaacgagac aatgactggg tgggtgcatg 480

atgtgttggg ccggaactgg gcttgtttca ccggaaagaa ggtgggaact gcctctgaga 540

atgtgtatgt caacacagca caccttaaga attctcagga aaagtattct aataggctct 600

acaagtatga tcacaacttt gtgaaagcta tcaatgccat tcagaagtct tggactgcaa 660

ctacatacat ggaatatgag actcttaccc tgggagatat gattaggaga agtggtggcc 720

acagtcgaaa aatcccaagg cccaaacctg caccactgac tgctgaaata cagcaaaaga 780

ttttgcattt gccaacatct tgggactgga gaaatgttca tggtatcaat tttgtcagtc 840

ctgttcgaaa ccaagcatcc tgtggcagct gctactcatt tgcttctatg ggtatgctag 900

aagcgagaat ccgtatacta accaacaatt ctcagacccc aatcctaagc cctcaggagg 960

ttgtgtcttg tagccagtat gctcaaggct gtgaaggcgg cttcccatac cttattgcag 1020

gaaagtacgc ccaagatttt gggctggtgg aagaagcttg cttcccctac acaggcactg 1080

attctccatg caaaatgaag gaagactgct ttcgttatta ctcctctgag taccactatg 1140

taggaggttt ctatggaggc tgcaatgaag ccctgatgaa gcttgagttg gtccatcatg 1200

ggcccatggc agttgctttt gaagtatatg atgacttcct ccactacaaa aaggggatct 1260

accaccacac tggtctaaga gacccttca acccctttga gctgactaat catgctgttc 1320

tgcttgtggg ctatggcact gactcagcct ctgggatgga ttactggatt gttaaaaaca 1380

gctggggcac cggctggggt gagaatggct acttccggat ccgcagagga actgatgagt 1440

gtgcaattga gagcatagca gtggcagcca caccaattcc taaattgtag ggtatgcctt 1500

ccagtatttc ataatgatct gcatcagttg taaaggggaa ttggtatatt cacagactgt 1560

agactttcag cagcaatctc agaagcttac aaatagattt ccatgaagat atttgtcttc 1620

agaattaaaa ctgcccttaa ttttaatata cctttcaatc ggccactggc catttttttc 1680

taagtattca attaagtggg aattttctgg aagatggtca gctatgaagt aatagagttt 1740

gcttaatcat ttgtaattca aacatgctat atttttaaa atcaatgtga aaacatagac 1800

ttatttttaa attgtaccaa tcacaagaaa ataatggcaa taattatcaa aacttttaaa 1860

atagatgctc atatttttaa aataaagttt taaaaataac tgca 1904

<210> 179

<211> 463

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Cathepsin C precursor

<400> 179

Met Gly Ala Gly Pro Ser Leu Leu Leu Ala Ala Leu Leu Leu Leu Leu

1 5 10 15

Ser Gly Asp Gly Ala Val Arg Cys Asp Thr Pro Ala Asn Cys Thr Tyr

20 25 30

Leu Asp Leu Leu Gly Thr Trp Val Phe Gln Val Gly Ser Ser Gly Ser

35 40 45

Gln Arg Asp Val Asn Cys Ser Val Met Gly Pro Gln Glu Lys Lys Val

50 55 60

Val Val Tyr Leu Gln Lys Leu Asp Thr Ala Tyr Asp Asp Leu Gly Asn

65 70 75 80

Ser Gly His Phe Thr Ile Ile Tyr Asn Gln Gly Phe Glu Ile Val Leu

85 90 95

Asn Asp Tyr Lys Trp Phe Ala Phe Phe Lys Tyr Lys Glu Glu Gly Ser

100 105 110

Lys Val Thr Thr Tyr Cys Asn Glu Thr Met Thr Gly Trp Val His Asp

115 120 125

Val Leu Gly Arg Asn Trp Ala Cys Phe Thr Gly Lys Lys Val Gly Thr

130 135 140

Ala Ser Glu Asn Val Tyr Val Asn Thr Ala His Leu Lys Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Lys Tyr Ser Asn Arg Leu Tyr Lys Tyr Asp His Asn Phe Val Lys

165 170 175

Ala Ile Asn Ala Ile Gln Lys Ser Trp Thr Ala Thr Thr Tyr Met Glu

180 185 190

Tyr Glu Thr Leu Thr Leu Gly Asp Met Ile Arg Arg Ser Gly Gly His

195 200 205

Ser Arg Lys Ile Pro Arg Pro Lys Pro Ala Pro Leu Thr Ala Glu Ile

210 215 220

Gln Gln Lys Ile Leu His Leu Pro Thr Ser Trp Asp Trp Arg Asn Val

225 230 235 240

His Gly Ile Asn Phe Val Ser Pro Val Arg Asn Gln Ala Ser Cys Gly

245 250 255

Ser Cys Tyr Ser Phe Ala Ser Met Gly Met Leu Glu Ala Arg Ile Arg

260 265 270

Ile Leu Thr Asn Asn Ser Gln Thr Pro Ile Leu Ser Pro Gln Glu Val

275 280 285

Val Ser Cys Ser Gln Tyr Ala Gln Gly Cys Glu Gly Gly Phe Pro Tyr
290 295 300
Leu Ile Ala Gly Lys Tyr Ala Gln Asp Phe Gly Leu Val Glu Glu Ala
305 310 315 320
Cys Phe Pro Tyr Thr Gly Thr Asp Ser Pro Cys Lys Met Lys Glu Asp
325 330 335

Cys Phe Arg Tyr Tyr Ser Ser Glu Tyr His Tyr Val Gly Gly Phe Tyr
340 345 350
Gly Gly Cys Asn Glu Ala Leu Met Lys Leu Glu Leu Val His His Gly
355 360 365
Pro Met Ala Val Ala Phe Glu Val Tyr Asp Asp Phe Leu His Tyr Lys
370 375 380
Lys Gly Ile Tyr His His Thr Gly Leu Arg Asp Pro Phe Asn Pro Phe
385 390 395 400

Glu Leu Thr Asn His Ala Val Leu Leu Val Gly Tyr Gly Thr Asp Ser
405 410 415
Ala Ser Gly Met Asp Tyr Trp Ile Val Lys Asn Ser Trp Gly Thr Gly
420 425 430
Trp Gly Glu Asn Gly Tyr Phe Arg Ile Arg Arg Gly Thr Asp Glu Cys
435 440 445
Ala Ile Glu Ser Ile Ala Val Ala Ala Thr Pro Ile Pro Lys Leu
450 455 460

<210> 180
<211> 343
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Cathepsin C mature
<220>
<223> Dipeptidyl-peptidase 1 exclusion domain chain 1-110
<220>
<223> Dipeptidyl-peptidase 1 heavy chain 111-274

<220>

<223> Dipeptidyl-peptidase 1 light chain 275-343

<400> 180

Asp Thr Pro Ala Asn Cys Thr Tyr Leu Asp Leu Leu Gly Thr Trp Val
1 5 10 15

Phe Gln Val Gly Ser Ser Gly Ser Gln Arg Asp Val Asn Cys Ser Val
20 25 30

Met Gly Pro Gln Glu Lys Lys Val Val Val Tyr Leu Gln Lys Leu Asp
35 40 45

Thr Ala Tyr Asp Asp Leu Gly Asn Ser Gly His Phe Thr Ile Ile Tyr
50 55 60

Asn Gln Gly Phe Glu Ile Val Leu Asn Asp Tyr Lys Trp Phe Ala Phe
65 70 75 80

Phe Lys Tyr Lys Glu Glu Gly Ser Lys Val Thr Thr Tyr Cys Asn Glu
85 90 95

Thr Met Thr Gly Trp Val His Asp Val Leu Gly Arg Asn Trp Leu Pro
100 105 110

Thr Ser Trp Asp Trp Arg Asn Val His Gly Ile Asn Phe Val Ser Pro
115 120 125

Val Arg Asn Gln Ala Ser Cys Gly Ser Cys Tyr Ser Phe Ala Ser Met
130 135 140

Gly Met Leu Glu Ala Arg Ile Arg Ile Leu Thr Asn Asn Ser Gln Thr
145 150 155 160

Pro Ile Leu Ser Pro Gln Glu Val Val Ser Cys Ser Gln Tyr Ala Gln
165 170 175

Gly Cys Glu Gly Gly Phe Pro Tyr Leu Ile Ala Gly Lys Tyr Ala Gln
180 185 190

Asp Phe Gly Leu Val Glu Glu Ala Cys Phe Pro Tyr Thr Gly Thr Asp
195 200 205

Ser Pro Cys Lys Met Lys Glu Asp Cys Phe Arg Tyr Tyr Ser Ser Glu
210 215 220

Tyr His Tyr Val Gly Gly Phe Tyr Gly Gly Cys Asn Glu Ala Leu Met
225 230 235 240
Lys Leu Glu Leu Val His His Gly Pro Met Ala Val Ala Phe Glu Val
245 250 255
Tyr Asp Asp Phe Leu His Tyr Lys Lys Gly Ile Tyr His His Thr Gly
260 265 270
Leu Arg Asp Pro Phe Asn Pro Phe Glu Leu Thr Asn His Ala Val Leu
275 280 285

Leu Val Gly Tyr Gly Thr Asp Ser Ala Ser Gly Met Asp Tyr Trp Ile
290 295 300
Val Lys Asn Ser Trp Gly Thr Gly Trp Gly Glu Asn Gly Tyr Phe Arg
305 310 315 320
Ile Arg Arg Gly Thr Asp Glu Cys Ala Ile Glu Ser Ile Ala Val Ala
325 330 335
Ala Thr Pro Ile Pro Lys Leu
340

<210> 181
<211> 2032
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<220>
<223> cathepsin F
<400> 181
ggaggactca ggccccgctg gccgcgggct cggtacccgg tgggtcggtg gagcgtctgt 60
tgggtccggg ccgccggctt cgccctcgcc atggcgccct ggctgcagct cctgtcgctg 120
ctggggctgc tcccgggcgc agtggccgcc cccgcccagc cccgagccgc cagctttcag 180
gcctgggggc cgccgtcccc ggagctgctg gcgcccaccc gcttcgcgct ggagatgttc 240
aaccgcggcc gggctgcggg gacgcgggcc gtgctgggcc ttgtgcgcgg ccgcgtccgc 300
cgggcgggtc aggggtcgct gtactccctg gaggccaccc tggaggagcc accctgcaac 360
gaccccatgg tgtgccggct ccccgtgtcc aagaaaaccc tgctctgcag cttccaagtc 420

ctggatgagc tcggaagaca cgtgctgctg cggaaggact gtggcccagt ggacaccaag 480
gttccaggtg ctggggagcc caagtcagcc ttcactcagg gctcagccat gatttcttct 540

ctgtcccaaa accatccaga caacagaaac gagactttca gctcagtcat ttccctgttg 600

aatgaggatc ccctgtccca ggacttgcct gtgaagatgg cttcaatctt caagaacttt 660

gtcattacct ataaccggac atatgagtca aaggaagaag cccggtggcg cctgtccgtc 720

tttgtcaata acatggtgcg agcacagaag atccaggccc tggaccgtgg cacagctcag 780

tatggagtca ccaagttcag tgatctcaca gaggaggagt tccgcactat ctacctgaat 840

actctcctga ggaaagagcc tggcaacaag atgaagcaag ccaagtctgt gggtgacctc 900

gccccacctg aatgggactg gaggagtaag ggggctgtca caaaagtcaa agaccagggc 960

atgtgtggct cctgctgggc cttctcagtc acaggcaatg tggagggcca gtggtttctc 1020

aaccagggga ccctgctctc cctctctgaa caggagctct tggactgtga caagatggac 1080

aaggcctgca tgggcggctt gccctccaat gcctactcgg ccataaagaa tttgggaggg 1140

ctggagacag aggatgacta cagctaccag ggtcacatgc agtcctgcaa cttctcagca 1200

gagaaggcca aggtctacat caatgactcc gtggagctga gccagaacga gcagaagctg 1260

gcagcctggc tggccaagag aggcccaatc tccgtggcca tcaatgcctt tggcatgcag 1320

ttttaccgcc acgggatctc ccgccctctc cggcccctct gcagcccttg gctcattgac 1380

catgcggtgt tgcttgtggg ctacggcaac cgctctgacg ttccctttg ggccatcaag 1440

aacagctggg gcactgactg gggtgagaag ggttactact acttgcatcg tgggtccggg 1500

gcctgtggcg tgaacaccat ggccagctcg gcggtggtgg actgaagagg ggcccccagc 1560

tcgggacctg gtgctgatca gagtggctgc tgccccagcc tgacatgtgt ccaggcccct 1620

ccccgggagg tacagctggc agagggaaag gcactgggta cctcagggtg agcagagggc 1680

actgggctgg ggcacagccc ctgcttccct gcaccccatt cccaccctga agttctgcac 1740

ctgcaccttt gttgaattgt ggtagcttag gaggatgtcg gggtgaaggg tggtatcttg 1800

gcagttgaag ctggggcaag aactctgggc ttgggtaatg agcaggaaga aaattttctg 1860

atcttaagcc cagctctgtt ctgcccccgc tttcctctgt ttgatactat aaattttctg 1920

gttcccttgg atttagggat agtgtccctc tccatgtcca ggaaacttgt aaccaccctt 1980

ttctaacagc aataaagagg tgtccttgtc ccgaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 2032

<210> 182

<211> 484

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin F precursor

<400> 182

Met Ala Pro Trp Leu Gln Leu Leu Ser Leu Leu Gly Leu Leu Pro Gly
1 5 10 15
Ala Val Ala Ala Pro Ala Gln Pro Arg Ala Ala Ser Phe Gln Ala Trp

20 25 30
Gly Pro Pro Ser Pro Glu Leu Leu Ala Pro Thr Arg Phe Ala Leu Glu
35 40 45
Met Phe Asn Arg Gly Arg Ala Ala Gly Thr Arg Ala Val Leu Gly Leu
50 55 60
Val Arg Gly Arg Val Arg Arg Ala Gly Gln Gly Ser Leu Tyr Ser Leu
65 70 75 80
Glu Ala Thr Leu Glu Glu Pro Pro Cys Asn Asp Pro Met Val Cys Arg

85 90 95
Leu Pro Val Ser Lys Lys Thr Leu Leu Cys Ser Phe Gln Val Leu Asp
100 105 110
Glu Leu Gly Arg His Val Leu Leu Arg Lys Asp Cys Gly Pro Val Asp
115 120 125
Thr Lys Val Pro Gly Ala Gly Glu Pro Lys Ser Ala Phe Thr Gln Gly
130 135 140
Ser Ala Met Ile Ser Ser Leu Ser Gln Asn His Pro Asp Asn Arg Asn

145 150 155 160
Glu Thr Phe Ser Ser Val Ile Ser Leu Leu Asn Glu Asp Pro Leu Ser
165 170 175
Gln Asp Leu Pro Val Lys Met Ala Ser Ile Phe Lys Asn Phe Val Ile
180 185 190
Thr Tyr Asn Arg Thr Tyr Glu Ser Lys Glu Glu Ala Arg Trp Arg Leu
195 200 205
Ser Val Phe Val Asn Asn Met Val Arg Ala Gln Lys Ile Gln Ala Leu

210 215 220
Asp Arg Gly Thr Ala Gln Tyr Gly Val Thr Lys Phe Ser Asp Leu Thr
225 230 235 240
Glu Glu Glu Phe Arg Thr Ile Tyr Leu Asn Thr Leu Leu Arg Lys Glu

245 250 255

Pro Gly Asn Lys Met Lys Gln Ala Lys Ser Val Gly Asp Leu Ala Pro

260 265 270

Pro Glu Trp Asp Trp Arg Ser Lys Gly Ala Val Thr Lys Val Lys Asp

275 280 285

Gln Gly Met Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Val Thr Gly Asn Val

290 295 300

Glu Gly Gln Trp Phe Leu Asn Gln Gly Thr Leu Leu Ser Leu Ser Glu

305 310 315 320

Gln Glu Leu Leu Asp Cys Asp Lys Met Asp Lys Ala Cys Met Gly Gly

325 330 335

Leu Pro Ser Asn Ala Tyr Ser Ala Ile Lys Asn Leu Gly Gly Leu Glu

340 345 350

Thr Glu Asp Asp Tyr Ser Tyr Gln Gly His Met Gln Ser Cys Asn Phe

355 360 365

Ser Ala Glu Lys Ala Lys Val Tyr Ile Asn Asp Ser Val Glu Leu Ser

370 375 380

Gln Asn Glu Gln Lys Leu Ala Ala Trp Leu Ala Lys Arg Gly Pro Ile

385 390 395 400

Ser Val Ala Ile Asn Ala Phe Gly Met Gln Phe Tyr Arg His Gly Ile

405 410 415

Ser Arg Pro Leu Arg Pro Leu Cys Ser Pro Trp Leu Ile Asp His Ala

420 425 430

Val Leu Leu Val Gly Tyr Gly Asn Arg Ser Asp Val Pro Phe Trp Ala

435 440 445

Ile Lys Asn Ser Trp Gly Thr Asp Trp Gly Glu Lys Gly Tyr Tyr Tyr

450 455 460

Leu His Arg Gly Ser Gly Ala Cys Gly Val Asn Thr Met Ala Ser Ser

465 470 475 480

Ala Val Val Asp

<210> 183

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin F mature

<400> 183

Ala Pro Pro Glu Trp Asp Trp Arg Ser Lys Gly Ala Val Thr Lys Val
1 5 10 15

Lys Asp Gln Gly Met Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Val Thr Gly
20 25 30

Asn Val Glu Gly Gln Trp Phe Leu Asn Gln Gly Thr Leu Leu Ser Leu
35 40 45

Ser Glu Gln Glu Leu Leu Asp Cys Asp Lys Met Asp Lys Ala Cys Met
50 55 60

Gly Gly Leu Pro Ser Asn Ala Tyr Ser Ala Ile Lys Asn Leu Gly Gly
65 70 75 80

Leu Glu Thr Glu Asp Asp Tyr Ser Tyr Gln Gly His Met Gln Ser Cys
85 90 95

Asn Phe Ser Ala Glu Lys Ala Lys Val Tyr Ile Asn Asp Ser Val Glu
100 105 110

Leu Ser Gln Asn Glu Gln Lys Leu Ala Ala Trp Leu Ala Lys Arg Gly
115 120 125

Pro Ile Ser Val Ala Ile Asn Ala Phe Gly Met Gln Phe Tyr Arg His
130 135 140

Gly Ile Ser Arg Pro Leu Arg Pro Leu Cys Ser Pro Trp Leu Ile Asp
145 150 155 160

His Ala Val Leu Leu Val Gly Tyr Gly Asn Arg Ser Asp Val Pro Phe
165 170 175

Trp Ala Ile Lys Asn Ser Trp Gly Thr Asp Trp Gly Glu Lys Gly Tyr
180 185 190

Tyr Tyr Leu His Arg Gly Ser Gly Ala Cys Gly Val Asn Thr Met Ala

195 200 205

Ser Ser Ala Val Val Asp

210

<210> 184

<211> 2943

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin O

<400> 184

ccgaaagaga aaacaggccg cgcgggcggc agaggagccg ggcgccgcaa tggacgtgcg 60

ggcgctgccg tggctgccgt ggctgctgtg gctgctgtgc cggggcggcg gcgatgcgga 120

ctcccgcgcc cccttcaccc cgacctggcc gcggagccgc gagcgtgaag ccgccgcctt 180

ccgggaaagt cttaatagac atcgatactt gaattcttta tttcccagtg aaaactccac 240

cgccttctat ggaataaatc agttttccta tttgtttcct gaagagttta aagccattta 300

tttaagaagc aaaccttcca agtttcccag atactcagca gaagtacata tgtccatccc 360

caatgtgtct ttgccgttaa gatttgactg gagggacaag caggttgtga cacaagtgag 420

aaaccagcag atgtgtggag gatgctgggc cttcagcgtg gtgggggcag tggaatctgc 480

ttatgcaata aaggggaagc ccctggaaga cctaagtgtc cagcaggtca ttgactgttc 540

gtataataat tatggctgca atggaggctc tactctcaat gctttgaact ggttaaacaa 600

gatgcaagta aaactggtga aagattcaga atatcctttt aaagcacaaa atggtctgtg 660

ccattacttt tctggttcac attctggatt ttcaatcaaa ggttattctg catatgactt 720

cagtgaccaa gaagatgaaa tggcaaaagc acttcttacc tttggccctt tggtagtcat 780

agtagatgca gtgagctggc aagattatct gggaggcatt atacagcatc actgctctag 840

tggagaagca aatcatgcag ttctcataac tgggtttgat aaaacaggaa gcactccata 900

ttggattgtg cggaattcct ggggaagttc ttggggagta gatggttatg cccatgtcaa 960

aatgggaagt aatgtttgtg gtattgcaga ttccgtttct tctatatttg tgtgacatgt 1020

tgggcagatc aagagacagc tacaaaaatg aaggttttca taatgcaatg taacatagta 1080

cttcaaagta ttattcaact tcaagtttca gcaactacct acaaaagatt ctaaggccta 1140

gtagtattta aactaagttt cagaatgttc ccttcttgta gagagatgga caaccaaagt 1200

cagtgggaca aactccagca cagaagcctg cgaggaagcc tatggaatag tttcctgtcc 1260

tgagacgaaa ttcagattag gagatatttt aggcccctgc aactggggaa ggctactgtt 1320

tgtttttgtt tgcttattat ttatttgttt gtttattgtg agatatttca ggtgggatca 1380

aagaggtcat aagaatttat tttcttttgt ggggtgtaac tactagcttt agattacccc 1440

tatacacaag aatggccaac ctaaaattat gtgtgtcttg tacagttagt tatattagca 1500

gccctctgag atggcgtatc tatcggaagg atttcaaaca ccaattgctt tacctgaaca 1560

aatggtgctt acccttttgaa cagcagagtg accacgtaga aggaaggaaa agggcaaaat 1620

cgcttcagtt aaactgaaat taaatgaaca ataaggcaac tatataagta acttctagta 1680

gcattgcctg agagacaaat tattgtttga taattttcat tgtgaatagg aatccaatag 1740

atcatattgc ttactttgtt ctttttatac tatagaataa tattttgttc tctagtatat 1800

caaaatacca aaatattatc tcatattttc tccctctttc tcttactctt taccaagttt 1860

tcctggtggc ttggcttccc tgactaaaga attaagtctc atttttactt tccatttcta 1920

ttttcttacc acttggttgg ctccctttgt ctctgtacct ttaccaacat taggatctca 1980

cctctttctt cctcccttaa ttcataagca ccactcctat caaagtccca tctcttaacc 2040

ctgggtatca aacaaactgt gagttttcca gaatctgttt cccagttttc ccctcagctt 2100

tcctggtctc ccatccgaac tgcttctttg tgcacctctt gttctttctc ttggctccca 2160

gtcttgattc ctgtgatcac tcttgcatca ctaattgcac aagtgatttc aggtgcaatt 2220

ctgattagcc tgcgtccaca cagtgatcga tgatcctatg tgcctagaaa ggacactgtg 2280

tgctgctcat gacctgcaac aggaaaaaag ccatttcttg ttagcagtgt aagaacctta 2340

gagcaaagga gttgaccttc tgattgaata taagcacaac catattaaat gaatcaatac 2400

aagaaaatta tttctgatac tatgtatgta catatttctt ctctaaaatg tatcattctt 2460

ttctaatgta tatgatctaa caaaaatgaa acatgaaatg cagtagcaac cactaaaaaa 2520

aaaaattcaa ggacatctaa ctttttctct cacttttgcc ctttgtttat ccttccctgt 2580

gattagataa acaaaataaa aaacaaaatg ctgtatttct cttcttacgc cagtcagaac 2640

caatccgaaa agaatgtgtg ttgactcagg tttggagtta tttcaggaag acagatattg 2700

acctttttaat tgataaatat tcttattatc ctggaatgcc agaaaagaac tatgtcctgc 2760

ttgtctagtt tgtattcgct gactttctat gtgatataga tgcatttgta atactctttt 2820

tcaagtgcta aaggatttct aaaatttcaa actgattaat atgtttctgc tgttctggat 2880

tttgatgaca tttacaataa aacaacctac atttgacttt ggtttaaaaa gaaaaaaaaa 2940

aaa 2943

<210> 185

<211> 321

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin O precursor

<400> 185

Met Asp Val Arg Ala Leu Pro Trp Leu Pro Trp Leu Leu Trp Leu Leu
1 5 10 15

Cys Arg Gly Gly Gly Asp Ala Asp Ser Arg Ala Pro Phe Thr Pro Thr
20 25 30

Trp Pro Arg Ser Arg Glu Arg Glu Ala Ala Ala Phe Arg Glu Ser Leu
35 40 45

Asn Arg His Arg Tyr Leu Asn Ser Leu Phe Pro Ser Glu Asn Ser Thr
50 55 60

Ala Phe Tyr Gly Ile Asn Gln Phe Ser Tyr Leu Phe Pro Glu Glu Phe
65 70 75 80

Lys Ala Ile Tyr Leu Arg Ser Lys Pro Ser Lys Phe Pro Arg Tyr Ser
85 90 95

Ala Glu Val His Met Ser Ile Pro Asn Val Ser Leu Pro Leu Arg Phe
100 105 110

Asp Trp Arg Asp Lys Gln Val Val Thr Gln Val Arg Asn Gln Gln Met
115 120 125

Cys Gly Gly Cys Trp Ala Phe Ser Val Val Gly Ala Val Glu Ser Ala
130 135 140

Tyr Ala Ile Lys Gly Lys Pro Leu Glu Asp Leu Ser Val Gln Gln Val
145 150 155 160

Ile Asp Cys Ser Tyr Asn Asn Tyr Gly Cys Asn Gly Gly Ser Thr Leu
165 170 175

Asn Ala Leu Asn Trp Leu Asn Lys Met Gln Val Lys Leu Val Lys Asp
180 185 190

Ser Glu Tyr Pro Phe Lys Ala Gln Asn Gly Leu Cys His Tyr Phe Ser
195 200 205

Gly Ser His Ser Gly Phe Ser Ile Lys Gly Tyr Ser Ala Tyr Asp Phe
210 215 220

Ser Asp Gln Glu Asp Glu Met Ala Lys Ala Leu Leu Thr Phe Gly Pro

225 230 235 240

Leu Val Val Ile Val Asp Ala Val Ser Trp Gln Asp Tyr Leu Gly Gly

245 250 255

Ile Ile Gln His His Cys Ser Ser Gly Glu Ala Asn His Ala Val Leu

260 265 270

Ile Thr Gly Phe Asp Lys Thr Gly Ser Thr Pro Tyr Trp Ile Val Arg

275 280 285

Asn Ser Trp Gly Ser Ser Trp Gly Val Asp Gly Tyr Ala His Val Lys

290 295 300

Met Gly Ser Asn Val Cys Gly Ile Ala Asp Ser Val Ser Ser Ile Phe

305 310 315 320

Val

<210> 186

<211> 214

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin O mature

<400> 186

Leu Pro Leu Arg Phe Asp Trp Arg Asp Lys Gln Val Val Thr Gln Val

1 5 10 15

Arg Asn Gln Gln Met Cys Gly Gly Cys Trp Ala Phe Ser Val Val Gly

20 25 30

Ala Val Glu Ser Ala Tyr Ala Ile Lys Gly Lys Pro Leu Glu Asp Leu

35 40 45

Ser Val Gln Gln Val Ile Asp Cys Ser Tyr Asn Asn Tyr Gly Cys Asn

50 55 60

Gly Gly Ser Thr Leu Asn Ala Leu Asn Trp Leu Asn Lys Met Gln Val

65 70 75 80

Lys Leu Val Lys Asp Ser Glu Tyr Pro Phe Lys Ala Gln Asn Gly Leu

85 90 95

Cys His Tyr Phe Ser Gly Ser His Ser Gly Phe Ser Ile Lys Gly Tyr

100 105 110

Ser Ala Tyr Asp Phe Ser Asp Gln Glu Asp Glu Met Ala Lys Ala Leu

115 120 125

Leu Thr Phe Gly Pro Leu Val Val Ile Val Asp Ala Val Ser Trp Gln

130 135 140

Asp Tyr Leu Gly Gly Ile Ile Gln His His Cys Ser Ser Gly Glu Ala

145 150 155 160

Asn His Ala Val Leu Ile Thr Gly Phe Asp Lys Thr Gly Ser Thr Pro

165 170 175

Tyr Trp Ile Val Arg Asn Ser Trp Gly Ser Ser Trp Gly Val Asp Gly

180 185 190

Tyr Ala His Val Lys Met Gly Ser Asn Val Cys Gly Ile Ala Asp Ser

195 200 205

Val Ser Ser Ile Phe Val

210

<210> 187

<211> 1496

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin V

<400> 187

gctctaagcg cccggggccc cgcccagtgg ccggcacagc caatcgcagc gcgggaaggc 60

ggtgggggcg gggaaggccg cctggaaact taaatcccga ggcgggcgaa cctgcaccag 120

accgcggacg tctgtaatct cagaggcttg tttgctgagg gtgcctgcgc agctgcgacg 180

gctgctggtt ttgaaacatg aatctttcgc tcgtcctggc tgccttttgc ttgggaatag 240

cctccgctgt tccaaaattt gaccaaaatt tggatacaaa gtggtaccag tggaaggcaa 300

cacacagaag attatatggc gcgaatgaag aaggatggag gagagcagtg tgggaaaaga 360

atatgaaaat gattgaactg cacaatgggg aatacagcca agggaaacat ggcttcacaa 420

tggccatgaa tgcttttggt gacatgacca atgaagaatt caggcagatg atgggttgct 480

ttcgaaacca gaaattcagg aaggggaaag tgttccgtga gcctctgttt cttgatcttc 540

ccaaatctgt ggattggaga aagaaaggct acgtgacgcc agtgaagaat cagaaacagt 600

gtggttcttg ttgggctttt agtgcgactg gtgctcttga aggacagatg ttccggaaaa 660

ctgggaaact tgtctcactg agcgagcaga atctggtgga ctgttcgcgt cctcaaggca 720

atcagggctg caatggtggc ttcatggcta gggccttcca gtatgtcaag gagaacggag 780

gcctggactc tgaggaatcc tatccatatg tagcagtgga tgaaatctgt aagtacagac 840

ctgagaattc tgttgctaat gacactggct tcacagtggt cgcacctgga aaggagaagg 900

ccctgatgaa agcagtcgca actgtggggc ccatctccgt tgctatggat gcaggccatt 960

cgtccttcca gttctacaaa tcaggcattt attttgaacc agactgcagc agcaaaaacc 1020

tggatcatgg tgttctggtg gttggctacg gctttgaagg agcaaattcg aataacagca 1080

agtattggct cgtcaaaaac agctggggtc cagaatgggg ctcgaatggc tatgtaaaaa 1140

tagccaaaga caagaacaac cactgtggaa tcgccacagc agccagctac cccaatgtgt 1200

gagctgatgg atggtgagga ggaaggactt aaggacagca tgtctgggga aattttatct 1260

tgaaactgac caaacgctta ttgtgtaaga taaaccagtt gaatcattga ggatccaagt 1320

tgagatttta attctgtgac atttttacaa gggtaaaatg ttaccactac tttaattatt 1380

gttatacaca gctttatgat atcaaagact cattgcttaa ttctaagact tttgaatttt 1440

cattttttaa aaagatgtac aaaacagttt gaaataaatt ttaattcgta tataaa 1496

<210> 188

<211> 334

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin V precursor

<400> 188

Met Asn Leu Ser Leu Val Leu Ala Ala Phe Cys Leu Gly Ile Ala Ser

1 5 10 15

Ala Val Pro Lys Phe Asp Gln Asn Leu Asp Thr Lys Trp Tyr Gln Trp

20 25 30

Lys Ala Thr His Arg Arg Leu Tyr Gly Ala Asn Glu Glu Gly Trp Arg

35 40 45

Arg Ala Val Trp Glu Lys Asn Met Lys Met Ile Glu Leu His Asn Gly
50 55 60
Glu Tyr Ser Gln Gly Lys His Gly Phe Thr Met Ala Met Asn Ala Phe
65 70 75 80
Gly Asp Met Thr Asn Glu Glu Phe Arg Gln Met Met Gly Cys Phe Arg

85 90 95
Asn Gln Lys Phe Arg Lys Gly Lys Val Phe Arg Glu Pro Leu Phe Leu
100 105 110
Asp Leu Pro Lys Ser Val Asp Trp Arg Lys Lys Gly Tyr Val Thr Pro
115 120 125
Val Lys Asn Gln Lys Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Glu Gly Gln Met Phe Arg Lys Thr Gly Lys Leu Val Ser

145 150 155 160
Leu Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Arg Pro Gln Gly Asn Gln
165 170 175
Gly Cys Asn Gly Gly Phe Met Ala Arg Ala Phe Gln Tyr Val Lys Glu
180 185 190
Asn Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Val Ala Val Asp
195 200 205
Glu Ile Cys Lys Tyr Arg Pro Glu Asn Ser Val Ala Asn Asp Thr Gly

210 215 220
Phe Thr Val Val Ala Pro Gly Lys Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val
225 230 235 240
Ala Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Met Asp Ala Gly His Ser Ser
245 250 255
Phe Gln Phe Tyr Lys Ser Gly Ile Tyr Phe Glu Pro Asp Cys Ser Ser
260 265 270
Lys Asn Leu Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Gly

275 280 285
Ala Asn Ser Asn Asn Ser Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly

290 295 300

Pro Glu Trp Gly Ser Asn Gly Tyr Val Lys Ile Ala Lys Asp Lys Asn

305 310 315 320

Asn His Cys Gly Ile Ala Thr Ala Ala Ser Tyr Pro Asn Val

325 330

<210> 189

<211> 221

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin V mature

<400> 189

Leu Pro Lys Ser Val Asp Trp Arg Lys Lys Gly Tyr Val Thr Pro Val

1 5 10 15

Lys Asn Gln Lys Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Thr Gly

20 25 30

Ala Leu Glu Gly Gln Met Phe Arg Lys Thr Gly Lys Leu Val Ser Leu

35 40 45

Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Arg Pro Gln Gly Asn Gln Gly

50 55 60

Cys Asn Gly Gly Phe Met Ala Arg Ala Phe Gln Tyr Val Lys Glu Asn

65 70 75 80

Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Val Ala Val Asp Glu

85 90 95

Ile Cys Lys Tyr Arg Pro Glu Asn Ser Val Ala Asn Asp Thr Gly Phe

100 105 110

Thr Val Val Ala Pro Gly Lys Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala

115 120 125

Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Met Asp Ala Gly His Ser Ser Phe

130 135 140

Gln Phe Tyr Lys Ser Gly Ile Tyr Phe Glu Pro Asp Cys Ser Ser Lys

145 150 155 160

Asn Leu Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Gly Ala
165 170 175
Asn Ser Asn Asn Ser Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly Pro
180 185 190

Glu Trp Gly Ser Asn Gly Tyr Val Lys Ile Ala Lys Asp Lys Asn Asn
195 200 205
His Cys Gly Ile Ala Thr Ala Ala Ser Tyr Pro Asn Val
210 215 220

<210> 190
<211> 2048
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<223> legumain
<400> 190

gcacagtggc ccttaagcga ggagcggcgg cgcccgcagc aatcacagca gtgccgacgt 60
cgtgggtgtt tggtgtgagg ctgcgagccg ccgcgagttc tcacggtccc gccggcgcca 120
ccaccgcggt cactcaccgc cgccgccgcc accactgcca ccacggtcgc ctgccacagg 180

tgtctgcaat tgaactccaa ggtgcagaat ggtttggaaa gtagctgtat tcctcagtgt 240
ggcccctgggc attggtgccg ttcctataga tgatcctgaa gatggaggca agcactgggt 300
ggtgatcgtg gcaggttcaa atggctggta taattatagg caccaggcag acgcgtgcca 360
tgcctaccag atcattcacc gcaatgggat tcctgacgaa cagatcgttg tgatgatgta 420
cgatgacatt gcttactctg aagacaatcc cactccagga attgtgatca acaggcccaa 480
tggcacagat gtctatcagg gagtcccgaa ggactacact ggagaggatg ttaccccaca 540
aaatttcctt gctgtgttga gaggcgatgc agaagcagtg aagggcatag gatccggcaa 600
agtcctgaag agtggccccc aggatcacgt gttcatttac ttcactgacc atggatctac 660

tggaatactg gtttttccca atgaagatct tcatgtaaag gacctgaatg agaccatcca 720
ttacatgtac aaacacaaaa tgtaccgaaa gatggtgttc tacattgaag cctgtgagtc 780
tgggtccatg atgaaccacc tgccggataa catcaatgtt tatgcaacta ctgctgccaa 840
ccccagagag tcgtcctacg cctgttacta tgatgagaag aggtccacgt acctggggga 900
ctggtacagc gtcaactgga tggaagattc ggacgtggaa gatctgacta aagagaccct 960
gcacaagcag taccacctgg taaaatcgca caccaacacc agccacgtca tgcagtatgg 1020

aaacaaaaca atctccacca tgaaagtgat gcagtttcag ggtatgaaac gcaaagccag 1080

ttctcccgtc cccctacctc cagtcacaca ccttgacctc acccccagcc ctgatgtgcc 1140

tctcaccatc atgaaaagga aactgatgaa caccaatgat ctggaggagt ccaggcagct 1200

cacggaggag atccagcggc atctggatgc caggcacctc attgagaagt cagtgcgtaa 1260

gatcgtctcc ttgctggcag cgtccgaggc tgaggtggag cagctcctgt ccgagagagc 1320

cccgctcacg gggcacagct gctacccaga ggccctgctg cacttccgga cccactgctt 1380

caactggcac tcccccacgt acgagtatgc gttgagacat ttgtacgtgc tggtcaacct 1440

ttgtgagaag ccgtatccgc ttcacaggat aaaattgtcc atggaccacg tgtgccttgg 1500

tcactactga agagctgcct cctggaagct tttccaagtg tgagcgcccc accgactgtg 1560

tgctgatcag agactggaga ggtggagtga gaagtctccg ctgctcgggc cctcctgggg 1620

agcccccgct ccagggctcg ctccaggacc ttcttcacaa gatgacttgc tcgctgttac 1680

ctgcttcccc agtcttttct gaaaaactac aaattagggt gggaaaagct ctgtattgag 1740

aagggtcata tttgctttct aggaggtttg ttgttttgcc tgttagtttt gaggagcagg 1800

aagctcatgg gggcttctgt agcccctctc aaaaggagtc tttattctga gaatttgaag 1860

ctgaaacctc tttaaatctt cagaatgatt ttattgaaga gggccgcaag ccccaaatgg 1920

aaaactgttt ttagaaaata tgatgatttt tgattgcttt tgtatttaat tctgcaggtg 1980

ttcaagtctt aaaaaataaa gatttataac agaacccaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2040

aaaaaaaa 2048

<210> 191

<211> 433

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> legumain precursor

<400> 191

Met Val Trp Lys Val Ala Val Phe Leu Ser Val Ala Leu Gly Ile Gly
1 5 10 15

Ala Val Pro Ile Asp Asp Pro Glu Asp Gly Gly Lys His Trp Val Val
20 25 30

Ile Val Ala Gly Ser Asn Gly Trp Tyr Asn Tyr Arg His Gln Ala Asp
35 40 45

Ala Cys His Ala Tyr Gln Ile Ile His Arg Asn Gly Ile Pro Asp Glu

50 55 60

Gln Ile Val Val Met Met Tyr Asp Asp Ile Ala Tyr Ser Glu Asp Asn

65 70 75 80

Pro Thr Pro Gly Ile Val Ile Asn Arg Pro Asn Gly Thr Asp Val Tyr

85 90 95

Gln Gly Val Pro Lys Asp Tyr Thr Gly Glu Asp Val Thr Pro Gln Asn

100 105 110

Phe Leu Ala Val Leu Arg Gly Asp Ala Glu Ala Val Lys Gly Ile Gly

115 120 125

Ser Gly Lys Val Leu Lys Ser Gly Pro Gln Asp His Val Phe Ile Tyr

130 135 140

Phe Thr Asp His Gly Ser Thr Gly Ile Leu Val Phe Pro Asn Glu Asp

145 150 155 160

Leu His Val Lys Asp Leu Asn Glu Thr Ile His Tyr Met Tyr Lys His

165 170 175

Lys Met Tyr Arg Lys Met Val Phe Tyr Ile Glu Ala Cys Glu Ser Gly

180 185 190

Ser Met Met Asn His Leu Pro Asp Asn Ile Asn Val Tyr Ala Thr Thr

195 200 205

Ala Ala Asn Pro Arg Glu Ser Ser Tyr Ala Cys Tyr Tyr Asp Glu Lys

210 215 220

Arg Ser Thr Tyr Leu Gly Asp Trp Tyr Ser Val Asn Trp Met Glu Asp

225 230 235 240

Ser Asp Val Glu Asp Leu Thr Lys Glu Thr Leu His Lys Gln Tyr His

245 250 255

Leu Val Lys Ser His Thr Asn Thr Ser His Val Met Gln Tyr Gly Asn

260 265 270

Lys Thr Ile Ser Thr Met Lys Val Met Gln Phe Gln Gly Met Lys Arg

275 280 285

Lys Ala Ser Ser Pro Val Pro Leu Pro Pro Val Thr His Leu Asp Leu

290 295 300

Thr Pro Ser Pro Asp Val Pro Leu Thr Ile Met Lys Arg Lys Leu Met

305 310 315 320

Asn Thr Asn Asp Leu Glu Glu Ser Arg Gln Leu Thr Glu Glu Ile Gln

325 330 335

Arg His Leu Asp Ala Arg His Leu Ile Glu Lys Ser Val Arg Lys Ile

340 345 350

Val Ser Leu Leu Ala Ala Ser Glu Ala Glu Val Glu Gln Leu Leu Ser

355 360 365

Glu Arg Ala Pro Leu Thr Gly His Ser Cys Tyr Pro Glu Ala Leu Leu

370 375 380

His Phe Arg Thr His Cys Phe Asn Trp His Ser Pro Thr Tyr Glu Tyr

385 390 395 400

Ala Leu Arg His Leu Tyr Val Leu Val Asn Leu Cys Glu Lys Pro Tyr

405 410 415

Pro Leu His Arg Ile Lys Leu Ser Met Asp His Val Cys Leu Gly His

420 425 430

Tyr

<210> 192

<211> 306

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> legumain mature

<400> 192

Val Pro Ile Asp Asp Pro Glu Asp Gly Gly Lys His Trp Val Val Ile

1 5 10 15

Val Ala Gly Ser Asn Gly Trp Tyr Asn Tyr Arg His Gln Ala Asp Ala

20 25 30

Cys His Ala Tyr Gln Ile Ile His Arg Asn Gly Ile Pro Asp Glu Gln

35 40 45

Ile Val Val Met Met Tyr Asp Asp Ile Ala Tyr Ser Glu Asp Asn Pro

50 55 60

Thr Pro Gly Ile Val Ile Asn Arg Pro Asn Gly Thr Asp Val Tyr Gln
65 70 75 80

Gly Val Pro Lys Asp Tyr Thr Gly Glu Asp Val Thr Pro Gln Asn Phe
85 90 95

Leu Ala Val Leu Arg Gly Asp Ala Glu Ala Val Lys Gly Ile Gly Ser
100 105 110

Gly Lys Val Leu Lys Ser Gly Pro Gln Asp His Val Phe Ile Tyr Phe

115 120 125

Thr Asp His Gly Ser Thr Gly Ile Leu Val Phe Pro Asn Glu Asp Leu
130 135 140

His Val Lys Asp Leu Asn Glu Thr Ile His Tyr Met Tyr Lys His Lys
145 150 155 160

Met Tyr Arg Lys Met Val Phe Tyr Ile Glu Ala Cys Glu Ser Gly Ser
165 170 175

Met Met Asn His Leu Pro Asp Asn Ile Asn Val Tyr Ala Thr Thr Ala

180 185 190

Ala Asn Pro Arg Glu Ser Ser Tyr Ala Cys Tyr Tyr Asp Glu Lys Arg
195 200 205

Ser Thr Tyr Leu Gly Asp Trp Tyr Ser Val Asn Trp Met Glu Asp Ser
210 215 220

Asp Val Glu Asp Leu Thr Lys Glu Thr Leu His Lys Gln Tyr His Leu
225 230 235 240

Val Lys Ser His Thr Asn Thr Ser His Val Met Gln Tyr Gly Asn Lys

245 250 255

Thr Ile Ser Thr Met Lys Val Met Gln Phe Gln Gly Met Lys Arg Lys
260 265 270

Ala Ser Ser Pro Val Pro Leu Pro Pro Val Thr His Leu Asp Leu Thr
275 280 285

Pro Ser Pro Asp Val Pro Leu Thr Ile Met Lys Arg Lys Leu Met Asn

290 295 300

Thr Asn

305

<210> 193

<211> 1501

<

212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathepsin Z

<400> 193

ggggtcggcc gggtgctagg ccggggccga ggccgaggcc ggggcgggat ccagagcggg 60

agccggcgcg ggatctggga ctcggagcgg gatccggagc gggacccagg agccggcgcg 120

gggccatggc gaggcgcggg ccagggtggc ggccgcttct gctgctcgtg ctgctggcgg 180

gcgcggcgca gggcggcctc tacttccgcc ggggacagac ctgctaccgg cctctgcggg 240

gggacgggct ggctccgctg gggcgcagca catacccccg gcctcatgag tacctgtccc 300

cagcggatct gcccaagagc tgggactggc gcaatgtgga tggtgtcaac tatgccagca 360

tcacccggaa ccagcacatc ccccaatact gcggctcctg ctgggcccac gccagcacca 420

gcgctatggc ggatcggatc aacatcaaga ggaagggagc gtggccctcc accctcctgt 480

ccgtgcagaa cgtcatcgac tgcggtaacg ctggctcctg tgaaggggggt aatgacctgt 540

ccgtgtggga ctacgcccac cagcacggca tccctgacga gacctgcaac aactaccagg 600

ccaaggacca ggagtgtgac aagtttaacc aatgtgggac atgcaatgaa ttcaaagagt 660

gccacgccat ccggaactac accctctgga gggtgggaga ctacggctcc ctctctggga 720

gggagaagat gatggcagaa atctacgcaa atggtcccat cagctgtgga ataatggcaa 780

cagaaagact ggctaactac accggaggca tctatgccga ataccaggac accacatata 840

taaaccatgt cgtttccgtg gctgggtggg gcatcagtga tgggactgag tactggattg 900

tccggaattc atggggtgaa ccatggggcg agagaggctg gctgaggatc gtgaccagca 960

cctataagga tgggaagggc gccagataca accttgccat cgaggagcac tgtacatttg 1020

gggacccccat cgtttaaggc catgtcacta gaagcgcagt ttaagaaaag gcatggtgac 1080

ccatgaccag aggggatcct atggttatgt gtgccaggct ggctggcagg aactggggtg 1140

gctatcaata ttggatggcg aggacagcgt ggtactggct gcgagtgttc ctgagagttg 1200

aaagtgggat gacttatgac acttgcacag catggctctg cctcacaatg atgcagtcag 1260

ccacctggtg aagaagtgac ctgcaacaca ggaaacgatg ggacctcagt cttcttcagc 1320

agaggacttg atattttgta tttggcaact gtgggcaata atatggcatt taagaggtga 1380

aagagttcag acttatcacc attcttatgt cactttagaa tcaagggtgg gggagggagg 1440

gagggagttg gcagtttcaa atcgcccaag tgatgaataa agtatctggc tctgcacgag 1500

a 1501

<210> 194

<211> 303

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> cathespin Z precursor

<400> 194

Met Ala Arg Arg Gly Pro Gly Trp Arg Pro Leu Leu Leu Leu Val Leu
1 5 10 15

Leu Ala Gly Ala Ala Gln Gly Gly Leu Tyr Phe Arg Arg Gly Gln Thr

20 25 30

Cys Tyr Arg Pro Leu Arg Gly Asp Gly Leu Ala Pro Leu Gly Arg Ser
35 40 45

Thr Tyr Pro Arg Pro His Glu Tyr Leu Ser Pro Ala Asp Leu Pro Lys
50 55 60

Ser Trp Asp Trp Arg Asn Val Asp Gly Val Asn Tyr Ala Ser Ile Thr
65 70 75 80

Arg Asn Gln His Ile Pro Gln Tyr Cys Gly Ser Cys Trp Ala His Ala

85 90 95

Ser Thr Ser Ala Met Ala Asp Arg Ile Asn Ile Lys Arg Lys Gly Ala
100 105 110

Trp Pro Ser Thr Leu Leu Ser Val Gln Asn Val Ile Asp Cys Gly Asn
115 120 125

Ala Gly Ser Cys Glu Gly Gly Asn Asp Leu Ser Val Trp Asp Tyr Ala
130 135 140

His Gln His Gly Ile Pro Asp Glu Thr Cys Asn Asn Tyr Gln Ala Lys

145 150 155 160

Asp Gln Glu Cys Asp Lys Phe Asn Gln Cys Gly Thr Cys Asn Glu Phe
165 170 175
Lys Glu Cys His Ala Ile Arg Asn Tyr Thr Leu Trp Arg Val Gly Asp
180 185 190
Tyr Gly Ser Leu Ser Gly Arg Glu Lys Met Met Ala Glu Ile Tyr Ala
195 200 205
Asn Gly Pro Ile Ser Cys Gly Ile Met Ala Thr Glu Arg Leu Ala Asn

210 215 220
Tyr Thr Gly Gly Ile Tyr Ala Glu Tyr Gln Asp Thr Thr Tyr Ile Asn
225 230 235 240
His Val Val Ser Val Ala Gly Trp Gly Ile Ser Asp Gly Thr Glu Tyr
245 250 255
Trp Ile Val Arg Asn Ser Trp Gly Glu Pro Trp Gly Glu Arg Gly Trp
260 265 270
Leu Arg Ile Val Thr Ser Thr Tyr Lys Asp Gly Lys Gly Ala Arg Tyr

275 280 285
Asn Leu Ala Ile Glu Glu His Cys Thr Phe Gly Asp Pro Ile Val
290 295 300
<210> 195
<211> 242
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> cathepsin Z mature
<400> 195
Leu Pro Lys Ser Trp Asp Trp Arg Asn Val Asp Gly Val Asn Tyr Ala
1 5 10 15
Ser Ile Thr Arg Asn Gln His Ile Pro Gln Tyr Cys Gly Ser Cys Trp
20 25 30

Ala His Ala Ser Thr Ser Ala Met Ala Asp Arg Ile Asn Ile Lys Arg
35 40 45
Lys Gly Ala Trp Pro Ser Thr Leu Leu Ser Val Gln Asn Val Ile Asp

50 55 60

Cys Gly Asn Ala Gly Ser Cys Glu Gly Gly Asn Asp Leu Ser Val Trp
65 70 75 80
Asp Tyr Ala His Gln His Gly Ile Pro Asp Glu Thr Cys Asn Asn Tyr
85 90 95

Gln Ala Lys Asp Gln Glu Cys Asp Lys Phe Asn Gln Cys Gly Thr Cys
100 105 110
Asn Glu Phe Lys Glu Cys His Ala Ile Arg Asn Tyr Thr Leu Trp Arg
115 120 125
Val Gly Asp Tyr Gly Ser Leu Ser Gly Arg Glu Lys Met Met Ala Glu
130 135 140
Ile Tyr Ala Asn Gly Pro Ile Ser Cys Gly Ile Met Ala Thr Glu Arg
145 150 155 160

Leu Ala Asn Tyr Thr Gly Gly Ile Tyr Ala Glu Tyr Gln Asp Thr Thr
165 170 175
Tyr Ile Asn His Val Val Ser Val Ala Gly Trp Gly Ile Ser Asp Gly
180 185 190
Thr Glu Tyr Trp Ile Val Arg Asn Ser Trp Gly Glu Pro Trp Gly Glu
195 200 205
Arg Gly Trp Leu Arg Ile Val Thr Ser Thr Tyr Lys Asp Gly Lys Gly
210 215 220

Ala Arg Tyr Asn Leu Ala Ile Glu Glu His Cys Thr Phe Gly Asp Pro
225 230 235 240
Ile Val

<210> 196
<211> 2654
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Lysosomal acid lipase
<400> 196

ttcccggtgg ctggctgctc tgattggctg aacaaatagt ccgagggtgg tgggcatccg 60

ccctcccgac aaggcagacc aggcccccctg caggtcccct atccgcaccc cggcccctga 120

gagctggcac tgcgactcga gacagcggcc cggcaggaca gctccagaat gaaaatgcgg 180

ttcttggggt tggtggtctg tttggttctc tggaccctgc attctgaggg gtctggaggg 240

aaactgacag ctgtggatcc tgaaacaaac atgaatgtga gtgaaattat ctcttactgg 300

ggattcccta gtgaggaata cctagttgag acagaagatg gatatattct gtgccttaac 360

cgaattcctc atgggaggaa gaaccattct gacaaaggtc ccaaaccagt tgtcttcctg 420

caacatggct tgctggcaga ttctagtaac tgggtcacaa accttgccaa cagcagcctg 480

ggcttcattc ttgctgatgc tggttttgac gtgtggatgg gcaacagcag aggaaatacc 540

tggtctcgga aacataagac actctcagtt tctcaggatg aattctgggc tttcagttat 600

gatgagatgg caaaatatga cctaccagct tccattaact tcattctgaa taaaactggc 660

caagaacaag tgtattatgt gggtcattct caaggcacca ctataggttt tatagcattt 720

tcacagatcc ctgagctggc taaaaggatt aaaatgtttt ttgccctggg tcctgtggct 780

tccgtcgcct tctgtactag ccctatggcc aaattaggac gattaccaga tcatctcatt 840

aaggacttat ttggagacaa agaatttctt ccccagagtg cgtttttgaa gtggctgggt 900

acccacgttt gcactcatgt catactgaag gagctctgtg gaaatctctg ttttcttctg 960

tgtggattta atgagagaaa tttaaatatg tctagagtgg atgtatatac aacacattct 1020

cctgctggaa cttctgtgca aaacatgtta cactggagcc aggctgttaa attccaaaag 1080

tttcaagcct ttgactgggg aagcagtgcc aagaattatt ttcattacaa ccagagttat 1140

cctcccacat acaatgtgaa ggacatgctt gtgccgactg cagtctggag cgggggtcac 1200

gactggcttg cagatgtcta cgacgtcaat atcttactga ctcagatcac caacttggtg 1260

ttccatgaga gcattccgga atgggagcat cttgacttca tttggggcct ggatgcccct 1320

tggaggcttt ataataaaat tattaatcta atgaggaaat atcagtgaaa gctggacttg 1380

agctgtgtac caccaagtca atgattatgt catgtgaaaa tgtgtttgct tcatttctgt 1440

aaaacacttg tttttctttc ccaggtcttt tgtttttttа tatccaagaa aatgataact 1500

ttgaagatgc ccagttcact ctagtttcaa ttagaaacat actagctatt ttttctttaa 1560

ttagggctgg aataggaagc cagtgtctca accatagtat tgtctcttta agtcttttaa 1620

atatcactga tgtgtaaaaa ggtcattata tccattctgt ttttaaaatt taaaatatat 1680

tgacttttтg cccttcatag gacaaagtaa tatatgtgtt ggaattttaa aattgtgttg 1740

tcattggtaa atctgtcact gacttaagcg aggtataaaa gtacgcagtt ttcatgtcct 1800

tgccttaaag agctctctag tctaacggtc ttgtagttag agatctaaat gacattttat 1860

catgttttcc tgcagcaggt gcatagtcaa atccagaaat atcacagctg tgccagtaat 1920

aaggatgcta acaattaatt ttatcaaacc taactgtgac agctgtgatt tgacacgttt 1980

taattgctca ggttaaatga aatagttttc cggcgtcttc aaaaacaaat tgcactgata 2040

aaacaaaaac aaaagtatgt tttaaatgct ttgaagactg atacactcaa ccatctatat 2100

tcatgagctc tcaatttcat ggcaggccat agttctactt atctgagaag caaatccctg 2160

tggagactat accactattt tttctgagat taatgtactc ttggagcccg ctactgtcgt 2220

tattgatcac atctgtgtga agccaaagcc ccgtggttgc ccatgagaag tgtccttgtt 2280

cattttcacc caaatgaagt gtgaacgtga tgttttcgga tgcaaactca gctcagggat 2340

tcattttgtg tcttagtttt atatgcatcc ttatttttaa tacacctgct tcacgtccct 2400

atgttgggaa gtccatattt gtctgctttt cttgcagcat catttcctta caatactgtc 2460

cggtggacaa aatgacaatt gatatgtttt tctgatataa ttactttagc tgcactaaca 2520

gtacaatgct tgttaatggt taatataggc agggcgaata ctactttgta acttttaaag 2580

tcttaaactt ttcaataaaa ttgagtgaga cttataggcc caaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2640

aaaaaaaaaa aaaa 2654

<210> 197

<211> 399

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Lysosomal acid lipase precursor

<400> 197

Met Lys Met Arg Phe Leu Gly Leu Val Val Cys Leu Val Leu Trp Thr
1 5 10 15

Leu His Ser Glu Gly Ser Gly Gly Lys Leu Thr Ala Val Asp Pro Glu
20 25 30

Thr Asn Met Asn Val Ser Glu Ile Ile Ser Tyr Trp Gly Phe Pro Ser
35 40 45

Glu Glu Tyr Leu Val Glu Thr Glu Asp Gly Tyr Ile Leu Cys Leu Asn
50 55 60

Arg Ile Pro His Gly Arg Lys Asn His Ser Asp Lys Gly Pro Lys Pro
65 70 75 80

Val Val Phe Leu Gln His Gly Leu Leu Ala Asp Ser Ser Asn Trp Val

85 90 95

Thr Asn Leu Ala Asn Ser Ser Leu Gly Phe Ile Leu Ala Asp Ala Gly

100 105 110

Phe Asp Val Trp Met Gly Asn Ser Arg Gly Asn Thr Trp Ser Arg Lys

115 120 125

His Lys Thr Leu Ser Val Ser Gln Asp Glu Phe Trp Ala Phe Ser Tyr

130 135 140

Asp Glu Met Ala Lys Tyr Asp Leu Pro Ala Ser Ile Asn Phe Ile Leu

145 150 155 160

Asn Lys Thr Gly Gln Glu Gln Val Tyr Tyr Val Gly His Ser Gln Gly

165 170 175

Thr Thr Ile Gly Phe Ile Ala Phe Ser Gln Ile Pro Glu Leu Ala Lys

180 185 190

Arg Ile Lys Met Phe Phe Ala Leu Gly Pro Val Ala Ser Val Ala Phe

195 200 205

Cys Thr Ser Pro Met Ala Lys Leu Gly Arg Leu Pro Asp His Leu Ile

210 215 220

Lys Asp Leu Phe Gly Asp Lys Glu Phe Leu Pro Gln Ser Ala Phe Leu

225 230 235 240

Lys Trp Leu Gly Thr His Val Cys Thr His Val Ile Leu Lys Glu Leu

245 250 255

Cys Gly Asn Leu Cys Phe Leu Leu Cys Gly Phe Asn Glu Arg Asn Leu

260 265 270

Asn Met Ser Arg Val Asp Val Tyr Thr Thr His Ser Pro Ala Gly Thr

275 280 285

Ser Val Gln Asn Met Leu His Trp Ser Gln Ala Val Lys Phe Gln Lys

290 295 300

Phe Gln Ala Phe Asp Trp Gly Ser Ser Ala Lys Asn Tyr Phe His Tyr

305 310 315 320

Asn Gln Ser Tyr Pro Pro Thr Tyr Asn Val Lys Asp Met Leu Val Pro

325 330 335

Thr Ala Val Trp Ser Gly Gly His Asp Trp Leu Ala Asp Val Tyr Asp

340 345 350

Val Asn Ile Leu Leu Thr Gln Ile Thr Asn Leu Val Phe His Glu Ser

355 360 365

Ile Pro Glu Trp Glu His Leu Asp Phe Ile Trp Gly Leu Asp Ala Pro

370 375 380

Trp Arg Leu Tyr Asn Lys Ile Ile Asn Leu Met Arg Lys Tyr Gln

385 390 395

<210> 198

<211> 378

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Lysosomal acid lipase maure protein

<400> 198

Ser Gly Gly Lys Leu Thr Ala Val Asp Pro Glu Thr Asn Met Asn Val

1 5 10 15

Ser Glu Ile Ile Ser Tyr Trp Gly Phe Pro Ser Glu Glu Tyr Leu Val

20 25 30

Glu Thr Glu Asp Gly Tyr Ile Leu Cys Leu Asn Arg Ile Pro His Gly

35 40 45

Arg Lys Asn His Ser Asp Lys Gly Pro Lys Pro Val Val Phe Leu Gln

50 55 60

His Gly Leu Leu Ala Asp Ser Ser Asn Trp Val Thr Asn Leu Ala Asn

65 70 75 80

Ser Ser Leu Gly Phe Ile Leu Ala Asp Ala Gly Phe Asp Val Trp Met

85 90 95

Gly Asn Ser Arg Gly Asn Thr Trp Ser Arg Lys His Lys Thr Leu Ser

100 105 110

Val Ser Gln Asp Glu Phe Trp Ala Phe Ser Tyr Asp Glu Met Ala Lys

115 120 125

Tyr Asp Leu Pro Ala Ser Ile Asn Phe Ile Leu Asn Lys Thr Gly Gln

130 135 140

Glu Gln Val Tyr Tyr Val Gly His Ser Gln Gly Thr Thr Ile Gly Phe
145 150 155 160
Ile Ala Phe Ser Gln Ile Pro Glu Leu Ala Lys Arg Ile Lys Met Phe
165 170 175
Phe Ala Leu Gly Pro Val Ala Ser Val Ala Phe Cys Thr Ser Pro Met
180 185 190
Ala Lys Leu Gly Arg Leu Pro Asp His Leu Ile Lys Asp Leu Phe Gly

195 200 205

Asp Lys Glu Phe Leu Pro Gln Ser Ala Phe Leu Lys Trp Leu Gly Thr
210 215 220
His Val Cys Thr His Val Ile Leu Lys Glu Leu Cys Gly Asn Leu Cys
225 230 235 240
Phe Leu Leu Cys Gly Phe Asn Glu Arg Asn Leu Asn Met Ser Arg Val
245 250 255
Asp Val Tyr Thr Thr His Ser Pro Ala Gly Thr Ser Val Gln Asn Met

260 265 270

Leu His Trp Ser Gln Ala Val Lys Phe Gln Lys Phe Gln Ala Phe Asp
275 280 285
Trp Gly Ser Ser Ala Lys Asn Tyr Phe His Tyr Asn Gln Ser Tyr Pro
290 295 300
Pro Thr Tyr Asn Val Lys Asp Met Leu Val Pro Thr Ala Val Trp Ser
305 310 315 320
Gly Gly His Asp Trp Leu Ala Asp Val Tyr Asp Val Asn Ile Leu Leu

325 330 335

Thr Gln Ile Thr Asn Leu Val Phe His Glu Ser Ile Pro Glu Trp Glu
340 345 350
His Leu Asp Phe Ile Trp Gly Leu Asp Ala Pro Trp Arg Leu Tyr Asn
355 360 365
Lys Ile Ile Asn Leu Met Arg Lys Tyr Gln

370 375

<210> 199

<211> 1497

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> gastric lipase

<400>

199

agatgatgcc cagatagtaa gtctttttgg taatgtaatc agtggatgag gaatctgacc 60

attgttgaag gttttgtata taagaagtca atacaacatt gaccaaaata ctaaccagcc 120

agagaaacag aatcctaact atttctgagg aaactgcagg tccaaaatgt ggctgctttt 180

aacaatggca agtttgatat ctgtactggg gactacacat ggtttgtttg gaaaattaca 240

tcctggaagc cctgaagtga ctatgaacat tagtcagatg attacttatt ggggataccc 300

aaatgaagaa tatgaagttg tgactgaaga tggttatatt cttgaagtca atagaattcc 360

ttatgggaag aaaaattcag ggaatacagg ccagagacct gttgtgtttt tgcagcatgg 420

tttgcttgca tcagccacaa actggatttc caacctgccg aacaacagcc ttgccttcat 480

tctggcagat gctggttatg atgtgtggct gggcaacagc agaggaaaca cctgggccag 540

aagaaacttg tactattcac cagattcagt tgaattctgg gctttcagct ttgatgaaat 600

ggctaaatat gaccttccag ccacaatcga cttcattgta aagaaaactg gacagaagca 660

gctacactat gttggccatt cccagggcac caccattggt tttattgcct tttccaccaa 720

tcccagcctg gctaaaagaa tcaaaacctt ctatgctcta gctcctgttg ccactgtgaa 780

gtatacaaaa agccttataa acaaacttag atttgttcct caatccctct tcaagtttat 840

atttggtgac aaaatattct acccacacaa cttctttgat caatttcttg ctactgaagt 900

gtgctcccgt gagatgctga atctcctttg cagcaatgcc ttatttataa tttgtggatt 960

tgacagtaag aactttaaca cgagtcgctt ggatgtgtat ctatcacata atccagcagg 1020

aacttctgtt caaaacatgt tccattggac ccaggctgtt aagtctggga aattccaagc 1080

ttatgactgg ggaagcccag ttcagaatag gatgcactat gatcagtccc aacctcccta 1140

ctacaatgtg acagccatga atgtaccaat tgcagtgtgg aacggtggca aggacctgtt 1200

ggctgacccc caagatgttg gccttttgct tccaaaactc cccaatctta tttaccacaa 1260

ggagattcct ttttacaatc acttggactt tatctgggca atggatgccc ctcaagaagt 1320

ttacaatgac attgtttcta tgatatcaga agataaaaag tagttctgga tttaaagaat 1380

tatccgtttg tttttccaaa atactttatt ctctcataca tagtattttc ataatgtttg 1440

acatgcagtg cttctttctg taattttgac tttagaaata tattggcatc aacaaac 1497

<210> 200

<211> 398

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> gastric lipase precursor

<400> 200

Met Trp Leu Leu Leu Thr Met Ala Ser Leu Ile Ser Val Leu Gly Thr
1 5 10 15

Thr His Gly Leu Phe Gly Lys Leu His Pro Gly Ser Pro Glu Val Thr
20 25 30

Met Asn Ile Ser Gln Met Ile Thr Tyr Trp Gly Tyr Pro Asn Glu Glu
35 40 45

Tyr Glu Val Val Thr Glu Asp Gly Tyr Ile Leu Glu Val Asn Arg Ile
50 55 60

Pro Tyr Gly Lys Lys Asn Ser Gly Asn Thr Gly Gln Arg Pro Val Val
65 70 75 80

Phe Leu Gln His Gly Leu Leu Ala Ser Ala Thr Asn Trp Ile Ser Asn
85 90 95

Leu Pro Asn Asn Ser Leu Ala Phe Ile Leu Ala Asp Ala Gly Tyr Asp
100 105 110

Val Trp Leu Gly Asn Ser Arg Gly Asn Thr Trp Ala Arg Arg Asn Leu
115 120 125

Tyr Tyr Ser Pro Asp Ser Val Glu Phe Trp Ala Phe Ser Phe Asp Glu
130 135 140

Met Ala Lys Tyr Asp Leu Pro Ala Thr Ile Asp Phe Ile Val Lys Lys
145 150 155 160

Thr Gly Gln Lys Gln Leu His Tyr Val Gly His Ser Gln Gly Thr Thr
165 170 175

Ile Gly Phe Ile Ala Phe Ser Thr Asn Pro Ser Leu Ala Lys Arg Ile
180 185 190
Lys Thr Phe Tyr Ala Leu Ala Pro Val Ala Thr Val Lys Tyr Thr Lys
195 200 205
Ser Leu Ile Asn Lys Leu Arg Phe Val Pro Gln Ser Leu Phe Lys Phe
210 215 220
Ile Phe Gly Asp Lys Ile Phe Tyr Pro His Asn Phe Phe Asp Gln Phe

225 230 235 240
Leu Ala Thr Glu Val Cys Ser Arg Glu Met Leu Asn Leu Leu Cys Ser
245 250 255
Asn Ala Leu Phe Ile Ile Cys Gly Phe Asp Ser Lys Asn Phe Asn Thr
260 265 270
Ser Arg Leu Asp Val Tyr Leu Ser His Asn Pro Ala Gly Thr Ser Val
275 280 285
Gln Asn Met Phe His Trp Thr Gln Ala Val Lys Ser Gly Lys Phe Gln

290 295 300
Ala Tyr Asp Trp Gly Ser Pro Val Gln Asn Arg Met His Tyr Asp Gln
305 310 315 320
Ser Gln Pro Pro Tyr Tyr Asn Val Thr Ala Met Asn Val Pro Ile Ala
325 330 335
Val Trp Asn Gly Gly Lys Asp Leu Leu Ala Asp Pro Gln Asp Val Gly
340 345 350
Leu Leu Leu Pro Lys Leu Pro Asn Leu Ile Tyr His Lys Glu Ile Pro

355 360 365
Phe Tyr Asn His Leu Asp Phe Ile Trp Ala Met Asp Ala Pro Gln Glu
370 375 380
Val Tyr Asn Asp Ile Val Ser Met Ile Ser Glu Asp Lys Lys
385 390 395
<210> 201
<211> 379
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

<221> UNSURE

<222> (0)...(0)

<223> gastric lipase mature protein

<400> 201

Leu Phe Gly Lys Leu His Pro Gly Ser Pro Glu Val Thr Met Asn Ile

1 5 10 15

Ser Gln Met Ile Thr Tyr Trp Gly Tyr Pro Asn Glu Glu Tyr Glu Val

20 25 30

Val Thr Glu Asp Gly Tyr Ile Leu Glu Val Asn Arg Ile Pro Tyr Gly

35 40 45

Lys Lys Asn Ser Gly Asn Thr Gly Gln Arg Pro Val Val Phe Leu Gln

50 55 60

His Gly Leu Leu Ala Ser Ala Thr Asn Trp Ile Ser Asn Leu Pro Asn

65 70 75 80

Asn Ser Leu Ala Phe Ile Leu Ala Asp Ala Gly Tyr Asp Val Trp Leu

85 90 95

Gly Asn Ser Arg Gly Asn Thr Trp Ala Arg Arg Asn Leu Tyr Tyr Ser

100 105 110

Pro Asp Ser Val Glu Phe Trp Ala Phe Ser Phe Asp Glu Met Ala Lys

115 120 125

Tyr Asp Leu Pro Ala Thr Ile Asp Phe Ile Val Lys Lys Thr Gly Gln

130 135 140

Lys Gln Leu His Tyr Val Gly His Ser Gln Gly Thr Thr Ile Gly Phe

145 150 155 160

Ile Ala Phe Ser Thr Asn Pro Ser Leu Ala Lys Arg Ile Lys Thr Phe

165 170 175

Tyr Ala Leu Ala Pro Val Ala Thr Val Lys Tyr Thr Lys Ser Leu Ile

180 185 190

Asn Lys Leu Arg Phe Val Pro Gln Ser Leu Phe Lys Phe Ile Phe Gly

195 200 205

Asp Lys Ile Phe Tyr Pro His Asn Phe Phe Asp Gln Phe Leu Ala Thr
210 215 220
Glu Val Cys Ser Arg Glu Met Leu Asn Leu Leu Cys Ser Asn Ala Leu
225 230 235 240
Phe Ile Ile Cys Gly Phe Asp Ser Lys Asn Phe Asn Thr Ser Arg Leu
245 250 255
Asp Val Tyr Leu Ser His Asn Pro Ala Gly Thr Ser Val Gln Asn Met

260 265 270
Phe His Trp Thr Gln Ala Val Lys Ser Gly Lys Phe Gln Ala Tyr Asp
275 280 285
Trp Gly Ser Pro Val Gln Asn Arg Met His Tyr Asp Gln Ser Gln Pro
290 295 300
Pro Tyr Tyr Asn Val Thr Ala Met Asn Val Pro Ile Ala Val Trp Asn
305 310 315 320
Gly Gly Lys Asp Leu Leu Ala Asp Pro Gln Asp Val Gly Leu Leu Leu

325 330 335
Pro Lys Leu Pro Asn Leu Ile Tyr His Lys Glu Ile Pro Phe Tyr Asn
340 345 350
His Leu Asp Phe Ile Trp Ala Met Asp Ala Pro Gln Glu Val Tyr Asn
355 360 365
Asp Ile Val Ser Met Ile Ser Glu Asp Lys Lys
370 375

<210> 202

<211> 2764

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Lysosomal phospholipase A2

<400> 202

aagcgcgtcg ccaccgcccc cgcctaggcg agagcccaga gagctgaacc tgcatcccgg 60

acctgcggcg accgtcgtac accatgggcc tccacctccg cccctaccgt gtggggctgc 120

tcccggatgg cctcctgttc ctcttgctgc tgctaatgct gctcgcggac ccagcgctcc 180

cggccggacg tcacccccca gtggtgctgg tccctggtga tttgggtaac caactggaag 240

ccaagctgga caagccgaca gtggtgcact acctctgctc caagaagacc gaaagctact 300

tcacaatctg gctgaacctg gaactgctgc tgcctgtcat cattgactgc tggattgaca 360

atatcaggct ggtttacaac aaaacatcca gggccaccca gtttcctgat ggtgtggatg 420

tacgtgtccc tggctttggg aagaccttct cactggagtt cctggacccc agcaaaagca 480

gcgtgggttc ctatttccac accatggtgg agagccttgt gggctggggc tacacacggg 540

gtgaggatgt ccgaggggct ccctatgact ggcgccgagc cccaaatgaa aacgggccct 600

acttcctggc cctccgcgag atgatcgagg agatgtacca gctgtatggg ggccccgtgg 660

tgctggttgc ccacagtatg ggcaacatgt acacgctcta ctttctgcag cggcagccgc 720

aggcctggaa ggacaagtat atccgggcct tcgtgtcact gggtgcgccc tgggggggcg 780

tggccaagac cctgcgcgtc ctggcttcag gagacaacaa ccggatccca gtcatcgggc 840

ccctgaagat ccgggagcag cagcggtcag ctgtctccac cagctggctg ctgccctaca 900

actacacatg gtcacctgag aaggtgttcg tgcagacacc cacaatcaac tacacactgc 960

gggactaccg caagttcttc caggacatcg gctttgaaga tggctggctc atgcggcagg 1020

acacagaagg gctggtggaa gccacgatgc cacctggcgt gcagctgcac tgcctctatg 1080

gtactggcgt ccccacacca gactccttct actatgagag cttccctgac cgtgacccta 1140

aaatctgctt tggtgacggc gatggtactg tgaacttgaa gagtgccctg cagtgccagg 1200

cctggcagag ccgccaggag caccaagtgt tgctgcagga gctgccaggc agcgagcaca 1260

tcgagatgct ggccaacgcc accaccctgg cctatctgaa acgtgtgctc cttgggccct 1320

gactcctgtg ccacaggact cctgtggctc ggccgtggac ctgctgttgg cctctggggc 1380

tgtcatggcc cacgcgtttt gcaaagtttg tgactcacca ttcaaggccc cgagtcttgg 1440

actgtgaagc atctgccatg gggaagtgct gtttgttatc ctttctctgt ggcagtgaag 1500

aaggaagaaa tgagagtcta gactcaaggg acactggatg gcaagaatgc tgctgatggt 1560

ggaactgctg tgaccttagg actggctcca cagggtggac tggctgggcc ctggtcccag 1620

tccctgcctg gggccatgtg tccccctat tcctgtgggc ttttcatact tgcctactgg 1680

gccctggccc cgcagccttc ctatgaggga tgttactggg ctgtggtcct gtacccagag 1740

gtcccaggga tcggctcctg gcccctcggg tgaccttcc cacacaccag ccacagatag 1800

gcctgccact ggtcatgggt agctagagct gctggcttcc ctgtggctta gctggtggcc 1860

agcctgactg gcttcctggg cgagcctagt agctcctgca ggcaggggca gtttgttgcg 1920

ttcttcgtgg ttcccaggcc ctgggacatc tcactccact cctacctccc ttaccaccag 1980

gagcattcaa gctctggatt gggcagcaga tgtgccccca gtcccgcagg ctgtgttcca 2040

ggggccctga tttcctcgga tgtgctattg gccccaggac tgaagctgcc tcccttcacc 2100

ctgggactgt ggttccaagg atgagagcag gggttggagc catggccttc tgggaaccta 2160

tggagaaagg gaatccaagg aagcagccaa ggctgctcgc agcttccctg agctgcacct 2220

cttgctaacc ccaccatcac actgccaccc tgccctaggg tctcactagt accaagtggg 2280

tcagcacagg gctgaggatg gggctcctat ccaccctggc cagcacccag cttagtgctg 2340

ggactagccc agaaacttga atgggaccct gagagagcca ggggtcccct gaggcccccc 2400

taggggcttt ctgtctgccc cagggtgctc catggatctc cctgtggcag caggcatgga 2460

gagtcagggc tgccttcatg gcagtaggct ctaagtgggt gactggccac aggccgagaa 2520

aagggtacag cctctaggtg gggttcccaa agacgccttc acgctggact gagctgctct 2580

cccacagggt ttctgtgcag ctggattttc tctgttgcat acatgcctgg catctgtctc 2640

cccttgttcc tgagtggccc cacatggggc tctgagcagg ctgtatctgg attctggcaa 2700

taaaagtact ctggatgctg taaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2760

aaaa 2764

<210> 203

<211> 412

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Lysosomal phospholipase A2 precursor

<400> 203

Met Gly Leu His Leu Arg Pro Tyr Arg Val Gly Leu Leu Pro Asp Gly
1 5 10 15

Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Leu Met Leu Leu Ala Asp Pro Ala Leu
20 25 30

Pro Ala Gly Arg His Pro Pro Val Val Leu Val Pro Gly Asp Leu Gly
35 40 45

Asn Gln Leu Glu Ala Lys Leu Asp Lys Pro Thr Val Val His Tyr Leu
50 55 60

Cys Ser Lys Lys Thr Glu Ser Tyr Phe Thr Ile Trp Leu Asn Leu Glu
65 70 75 80

Leu Leu Leu Pro Val Ile Ile Asp Cys Trp Ile Asp Asn Ile Arg Leu
85 90 95

Val Tyr Asn Lys Thr Ser Arg Ala Thr Gln Phe Pro Asp Gly Val Asp
100 105 110

Val Arg Val Pro Gly Phe Gly Lys Thr Phe Ser Leu Glu Phe Leu Asp
115 120 125
Pro Ser Lys Ser Ser Val Gly Ser Tyr Phe His Thr Met Val Glu Ser
130 135 140
Leu Val Gly Trp Gly Tyr Thr Arg Gly Glu Asp Val Arg Gly Ala Pro
145 150 155 160
Tyr Asp Trp Arg Arg Ala Pro Asn Glu Asn Gly Pro Tyr Phe Leu Ala
165 170 175

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

Ala Ser Gly Asp Asn Asn Arg Ile Pro Val Ile Gly Pro Leu Lys Ile
245 250 255
Arg Glu Gln Gln Arg Ser Ala Val Ser Thr Ser Trp Leu Leu Pro Tyr
260 265 270
Asn Tyr Thr Trp Ser Pro Glu Lys Val Phe Val Gln Thr Pro Thr Ile
275 280 285
Asn Tyr Thr Leu Arg Asp Tyr Arg Lys Phe Phe Gln Asp Ile Gly Phe
290 295 300

Glu Asp Gly Trp Leu Met Arg Gln Asp Thr Glu Gly Leu Val Glu Ala
305 310 315 320
Thr Met Pro Pro Gly Val Gln Leu His Cys Leu Tyr Gly Thr Gly Val
325 330 335
Pro Thr Pro Asp Ser Phe Tyr Tyr Glu Ser Phe Pro Asp Arg Asp Pro

340 345 350

Lys Ile Cys Phe Gly Asp Gly Asp Gly Thr Val Asn Leu Lys Ser Ala

355 360 365

Leu Gln Cys Gln Ala Trp Gln Ser Arg Gln Glu His Gln Val Leu Leu

370 375 380

Gln Glu Leu Pro Gly Ser Glu His Ile Glu Met Leu Ala Asn Ala Thr

385 390 395 400

Thr Leu Ala Tyr Leu Lys Arg Val Leu Leu Gly Pro

405 410

<210> 204

<211> 379

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Lysosomal phospholipase A2 mature protein

<400> 204

Ala Gly Arg His Pro Pro Val Val Leu Val Pro Gly Asp Leu Gly Asn

1 5 10 15

Gln Leu Glu Ala Lys Leu Asp Lys Pro Thr Val Val His Tyr Leu Cys

20 25 30

Ser Lys Lys Thr Glu Ser Tyr Phe Thr Ile Trp Leu Asn Leu Glu Leu

35 40 45

Leu Leu Pro Val Ile Ile Asp Cys Trp Ile Asp Asn Ile Arg Leu Val

50 55 60

Tyr Asn Lys Thr Ser Arg Ala Thr Gln Phe Pro Asp Gly Val Asp Val

65 70 75 80

Arg Val Pro Gly Phe Gly Lys Thr Phe Ser Leu Glu Phe Leu Asp Pro

85 90 95

Ser Lys Ser Ser Val Gly Ser Tyr Phe His Thr Met Val Glu Ser Leu

100 105 110

Val Gly Trp Gly Tyr Thr Arg Gly Glu Asp Val Arg Gly Ala Pro Tyr

115 120 125

Asp Trp Arg Arg Ala Pro Asn Glu Asn Gly Pro Tyr Phe Leu Ala Leu

130 135 140

Arg Glu Met Ile Glu Glu Met Tyr Gln Leu Tyr Gly Gly Pro Val Val

145 150 155 160

Leu Val Ala His Ser Met Gly Asn Met Tyr Thr Leu Tyr Phe Leu Gln

165 170 175

Arg Gln Pro Gln Ala Trp Lys Asp Lys Tyr Ile Arg Ala Phe Val Ser

180 185 190

Leu Gly Ala Pro Trp Gly Gly Val Ala Lys Thr Leu Arg Val Leu Ala

195 200 205

Ser Gly Asp Asn Asn Arg Ile Pro Val Ile Gly Pro Leu Lys Ile Arg

210 215 220

Glu Gln Gln Arg Ser Ala Val Ser Thr Ser Trp Leu Leu Pro Tyr Asn

225 230 235 240

Tyr Thr Trp Ser Pro Glu Lys Val Phe Val Gln Thr Pro Thr Ile Asn

245 250 255

Tyr Thr Leu Arg Asp Tyr Arg Lys Phe Phe Gln Asp Ile Gly Phe Glu

260 265 270

Asp Gly Trp Leu Met Arg Gln Asp Thr Glu Gly Leu Val Glu Ala Thr

275 280 285

Met Pro Pro Gly Val Gln Leu His Cys Leu Tyr Gly Thr Gly Val Pro

290 295 300

Thr Pro Asp Ser Phe Tyr Tyr Glu Ser Phe Pro Asp Arg Asp Pro Lys

305 310 315 320

Ile Cys Phe Gly Asp Gly Asp Gly Thr Val Asn Leu Lys Ser Ala Leu

325 330 335

Gln Cys Gln Ala Trp Gln Ser Arg Gln Glu His Gln Val Leu Leu Gln

340 345 350

Glu Leu Pro Gly Ser Glu His Ile Glu Met Leu Ala Asn Ala Thr Thr

355 360 365

Leu Ala Tyr Leu Lys Arg Val Leu Leu Gly Pro

370 375

<210> 205

<211> 2428

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Bile salt-activated lipase

<400> 205

accttctgta tcagttaagt gtcaagatgg aaggaacagc agtctcaaga taatgcaaag 60

agtttattca tccagaggct gatgctcacc atggggcgcc tgcaactggt tgtgttgggc 120

ctcacctgct gctgggcagt ggcgagtgcc gcgaagctgg gcgccgtgta cacagaaggt 180

gggttcgtgg aaggcgtcaa taagaagctc ggcctcctgg gtgactctgt ggacatcttc 240

aagggcatcc ccttcgcagc tcccaccaag gccctggaaa atcctcagcc acatcctggc 300

tggcaaggga ccctgaaggc caagaacttc aagaagagat gcctgcaggc caccatcacc 360

caggacagca cctacgggga tgaagactgc ctgtacctca acatttgggt gccccagggc 420

aggaagcaag tctcccggga cctgcccgtt atgatctgga tctatggagg cgccttcctc 480

atggggtccg gccatggggc caacttcctc aacaactacc tgtatgacgg cgaggagatc 540

gccacacgcg gaaacgtcat cgtggtcacc ttcaactacc gtgtcggccc ccttgggttc 600

ctcagcactg gggacgccaa tctgccaggt aactatggcc ttcgggatca gcacatggcc 660

attgcttggg tgaagaggaa tatcgcggcc ttcgggggggg accccaacaa catcacgctc 720

ttcggggagt ctgctggagg tgccagcgtc tctctgcaga ccctctcccc ctacaacaag 780

ggcctcatcc ggcgagccat cagccagagc ggcgtggccc tgagtccctg ggtcatccag 840

aaaaacccac tcttctgggc caaaaaggtg gctgagaagg tgggttgccc tgtgggtgat 900

gccgccagga tggcccagtg tctgaaggtt actgatcccc gagccctgac gctggcctat 960

aaggtgccgc tggcaggcct ggagtacccc atgctgcact atgtgggctt cgtccctgtc 1020

attgatggag acttcatccc cgctgacccg atcaacctgt acgccaacgc cgccgacatc 1080

gactatatag caggcaccaa caacatggac ggccacatct tcgccagcat cgacatgcct 1140

gccatcaaca agggcaacaa gaaagtcacg gaggaggact tctacaagct ggtcagtgag 1200

ttcacaatca ccaaggggct cagaggcgcc aagacgacct ttgatgtcta caccgagtcc 1260

tgggcccagg acccatccca ggagaataag aagaagactg tggtggactt tgagaccgat 1320

gtcctcttcc tggtgcccac cgagattgcc ctagcccagc acagagccaa tgccaagagt 1380

gccaagacct acgcctacct gttttcccat ccctctcgga tgcccgtcta ccccaaatgg 1440

gtgggggccg accatgcaga tgacattcag tacgttttcg ggaagccctt cgccaccccc 1500

acgggctacc ggccccaaga caggacagtc tctaaggcca tgatcgccta ctggaccaac 1560

tttgccaaaa caggggaccc caacatgggc gactcggctg tgcccacaca ctgggaaccc 1620

tacactacgg aaaacagcgg ctacctggag atcaccaaga agatgggcag cagctccatg 1680

aagcggagcc tgagaaccaa cttcctgcgc tactggaccc tcacctatct ggcgctgccc 1740

acagtgaccg accaggaggc cacccctgtg ccccccacag gggactccga ggccactccc 1800

gtgccccccа cgggtgactc cgagaccgcc cccgtgccgc ccacgggtga ctccggggcc 1860

ccccccgtgc cgcccacggg tgactccggg gccccccccg tgccgcccac gggtgactcc 1920

ggggcccccc ccgtgccgcc cacgggtgac tccggggccc cccccgtgcc gcccacgggt 1980

gactccgggg ccccccccgt gccgcccacg ggtgactccg gggccccccc cgtgccgccc 2040

acgggtgact ccggcgcccc ccccgtgccg cccacgggtg acgccgggcc ccccccgtg 2100

ccgcccacgg gtgactccgg cgcccccccc gtgccgccca cgggtgactc cggggccccc 2160

cccgtgaccc ccacgggtga ctccgagacc gcccccgtgc cgcccacggg tgactccggg 2220

gccccccctg tgcccccac gggtgactct gaggctgccc ctgtgccccc cacagatgac 2280

tccaaggaag ctcagatgcc tgcagtcatt aggttttagc gtcccatgag ccttggtatc 2340

aagaggccac aagagtggga ccccaggggc tcccctccca tcttgagctc ttcctgaata 2400

aagcctcata cccctaaaaa aaaaaaaa 2428

<210> 206

<211> 745

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> bile-salt-stimulated lipase precursor

<400> 206

Met Leu Thr Met Gly Arg Leu Gln Leu Val Val Leu Gly Leu Thr Cys
1 5 10 15

Cys Trp Ala Val Ala Ser Ala Ala Lys Leu Gly Ala Val Tyr Thr Glu
20 25 30

Gly Gly Phe Val Glu Gly Val Asn Lys Lys Leu Gly Leu Leu Gly Asp
35 40 45

Ser Val Asp Ile Phe Lys Gly Ile Pro Phe Ala Ala Pro Thr Lys Ala

50 55 60

Leu Glu Asn Pro Gln Pro His Pro Gly Trp Gln Gly Thr Leu Lys Ala
65 70 75 80

Lys Asn Phe Lys Lys Arg Cys Leu Gln Ala Thr Ile Thr Gln Asp Ser
85 90 95

Thr Tyr Gly Asp Glu Asp Cys Leu Tyr Leu Asn Ile Trp Val Pro Gln
100 105 110

Gly Arg Lys Gln Val Ser Arg Asp Leu Pro Val Met Ile Trp Ile Tyr
115 120 125

Gly Gly Ala Phe Leu Met Gly Ser Gly His Gly Ala Asn Phe Leu Asn
130 135 140

Asn Tyr Leu Tyr Asp Gly Glu Glu Ile Ala Thr Arg Gly Asn Val Ile
145 150 155 160

Val Val Thr Phe Asn Tyr Arg Val Gly Pro Leu Gly Phe Leu Ser Thr
165 170 175

Gly Asp Ala Asn Leu Pro Gly Asn Tyr Gly Leu Arg Asp Gln His Met
180 185 190

Ala Ile Ala Trp Val Lys Arg Asn Ile Ala Ala Phe Gly Gly Asp Pro
195 200 205

Asn Asn Ile Thr Leu Phe Gly Glu Ser Ala Gly Gly Ala Ser Val Ser
210 215 220

Leu Gln Thr Leu Ser Pro Tyr Asn Lys Gly Leu Ile Arg Arg Ala Ile
225 230 235 240

Ser Gln Ser Gly Val Ala Leu Ser Pro Trp Val Ile Gln Lys Asn Pro
245 250 255

Leu Phe Trp Ala Lys Lys Val Ala Glu Lys Val Gly Cys Pro Val Gly
260 265 270

Asp Ala Ala Arg Met Ala Gln Cys Leu Lys Val Thr Asp Pro Arg Ala
275 280 285

Leu Thr Leu Ala Tyr Lys Val Pro Leu Ala Gly Leu Glu Tyr Pro Met
290 295 300

Leu His Tyr Val Gly Phe Val Pro Val Ile Asp Gly Asp Phe Ile Pro
305 310 315 320
Ala Asp Pro Ile Asn Leu Tyr Ala Asn Ala Ala Asp Ile Asp Tyr Ile
325 330 335
Ala Gly Thr Asn Asn Met Asp Gly His Ile Phe Ala Ser Ile Asp Met
340 345 350

Pro Ala Ile Asn Lys Gly Asn Lys Lys Val Thr Glu Glu Asp Phe Tyr
355 360 365
Lys Leu Val Ser Glu Phe Thr Ile Thr Lys Gly Leu Arg Gly Ala Lys
370 375 380
Thr Thr Phe Asp Val Tyr Thr Glu Ser Trp Ala Gln Asp Pro Ser Gln
385 390 395 400
Glu Asn Lys Lys Lys Thr Val Val Asp Phe Glu Thr Asp Val Leu Phe
405 410 415

Leu Val Pro Thr Glu Ile Ala Leu Ala Gln His Arg Ala Asn Ala Lys
420 425 430
Ser Ala Lys Thr Tyr Ala Tyr Leu Phe Ser His Pro Ser Arg Met Pro
435 440 445
Val Tyr Pro Lys Trp Val Gly Ala Asp His Ala Asp Asp Ile Gln Tyr
450 455 460
Val Phe Gly Lys Pro Phe Ala Thr Pro Thr Gly Tyr Arg Pro Gln Asp
465 470 475 480

Arg Thr Val Ser Lys Ala Met Ile Ala Tyr Trp Thr Asn Phe Ala Lys
485 490 495
Thr Gly Asp Pro Asn Met Gly Asp Ser Ala Val Pro Thr His Trp Glu
500 505 510
Pro Tyr Thr Thr Glu Asn Ser Gly Tyr Leu Glu Ile Thr Lys Lys Met
515 520 525
Gly Ser Ser Ser Met Lys Arg Ser Leu Arg Thr Asn Phe Leu Arg Tyr
530 535 540

Trp Thr Leu Thr Tyr Leu Ala Leu Pro Thr Val Thr Asp Gln Glu Ala

545 550 555 560

Thr Pro Val Pro Pro Thr Gly Asp Ser Glu Ala Thr Pro Val Pro Pro

565 570 575

Thr Gly Asp Ser Glu Thr Ala Pro Val Pro Pro Thr Gly Asp Ser Gly

580 585 590

Ala Pro Pro Val Pro Pro Thr Gly Asp Ser Gly Ala Pro Pro Val Pro

595 600 605

Pro Thr Gly Asp Ser Gly Ala Pro Pro Val Pro Pro Thr Gly Asp Ser

610 615 620

Gly Ala Pro Pro Val Pro Pro Thr Gly Asp Ser Gly Ala Pro Pro Val

625 630 635 640

Pro Pro Thr Gly Asp Ser Gly Ala Pro Pro Val Pro Pro Thr Gly Asp

645 650 655

Ser Gly Ala Pro Pro Val Pro Pro Thr Gly Asp Ala Gly Pro Pro Pro

660 665 670

Val Pro Pro Thr Gly Asp Ser Gly Ala Pro Pro Val Pro Pro Thr Gly

675 680 685

Asp Ser Gly Ala Pro Pro Val Thr Pro Thr Gly Asp Ser Glu Thr Ala

690 695 700

Pro Val Pro Pro Thr Gly Asp Ser Gly Ala Pro Pro Val Pro Pro Thr

705 710 715 720

Gly Asp Ser Glu Ala Ala Pro Val Pro Pro Thr Asp Asp Ser Lys Glu

725 730 735

Ala Gln Met Pro Ala Val Ile Arg Phe

740 745

<210> 207

<211> 722

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Bile salt-activated lipase mature protein

<400> 207

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

245 250 255

Cys Leu Lys Val Thr Asp Pro Arg Ala Leu Thr Leu Ala Tyr Lys Val

260 265 270

Pro Leu Ala Gly Leu Glu Tyr Pro Met Leu His Tyr Val Gly Phe Val

275 280 285

Pro Val Ile Asp Gly Asp Phe Ile Pro Ala Asp Pro Ile Asn Leu Tyr

290 295 300

Ala Asn Ala Ala Asp Ile Asp Tyr Ile Ala Gly Thr Asn Asn Met Asp

305 310 315 320

Gly His Ile Phe Ala Ser Ile Asp Met Pro Ala Ile Asn Lys Gly Asn

325 330 335

Lys Lys Val Thr Glu Glu Asp Phe Tyr Lys Leu Val Ser Glu Phe Thr

340 345 350

Ile Thr Lys Gly Leu Arg Gly Ala Lys Thr Thr Phe Asp Val Tyr Thr

355 360 365

Glu Ser Trp Ala Gln Asp Pro Ser Gln Glu Asn Lys Lys Lys Thr Val

370 375 380

Val Asp Phe Glu Thr Asp Val Leu Phe Leu Val Pro Thr Glu Ile Ala

385 390 395 400

Leu Ala Gln His Arg Ala Asn Ala Lys Ser Ala Lys Thr Tyr Ala Tyr

405 410 415

Leu Phe Ser His Pro Ser Arg Met Pro Val Tyr Pro Lys Trp Val Gly

420 425 430

Ala Asp His Ala Asp Asp Ile Gln Tyr Val Phe Gly Lys Pro Phe Ala

435 440 445

Thr Pro Thr Gly Tyr Arg Pro Gln Asp Arg Thr Val Ser Lys Ala Met

450 455 460

Ile Ala Tyr Trp Thr Asn Phe Ala Lys Thr Gly Asp Pro Asn Met Gly

465 470 475 480

Asp Ser Ala Val Pro Thr His Trp Glu Pro Tyr Thr Thr Glu Asn Ser

485 490 495

Gly Tyr Leu Glu Ile Thr Lys Lys Met Gly Ser Ser Ser Met Lys Arg
500 505 510
Ser Leu Arg Thr Asn Phe Leu Arg Tyr Trp Thr Leu Thr Tyr Leu Ala
515 520 525
Leu Pro Thr Val Thr Asp Gln Glu Ala Thr Pro Val Pro Pro Thr Gly
530 535 540
Asp Ser Glu Ala Thr Pro Val Pro Pro Thr Gly Asp Ser Glu Thr Ala

545 550 555 560
Pro Val Pro Pro Thr Gly Asp Ser Gly Ala Pro Pro Val Pro Pro Thr
565 570 575
Gly Asp Ser Gly Ala Pro Pro Val Pro Pro Thr Gly Asp Ser Gly Ala
580 585 590
Pro Pro Val Pro Pro Thr Gly Asp Ser Gly Ala Pro Pro Val Pro Pro
595 600 605
Thr Gly Asp Ser Gly Ala Pro Pro Val Pro Pro Thr Gly Asp Ser Gly

610 615 620
Ala Pro Pro Val Pro Pro Thr Gly Asp Ser Gly Ala Pro Pro Val Pro
625 630 635 640
Pro Thr Gly Asp Ala Gly Pro Pro Pro Val Pro Pro Thr Gly Asp Ser
645 650 655
Gly Ala Pro Pro Val Pro Pro Thr Gly Asp Ser Gly Ala Pro Pro Val
660 665 670
Thr Pro Thr Gly Asp Ser Glu Thr Ala Pro Val Pro Pro Thr Gly Asp

675 680 685
Ser Gly Ala Pro Pro Val Pro Pro Thr Gly Asp Ser Glu Ala Ala Pro
690 695 700
Val Pro Pro Thr Asp Asp Ser Lys Glu Ala Gln Met Pro Ala Val Ile
705 710 715 720
Arg Phe

<210> 208
<211> 334

<212> PRT

<213> Bos taurus

<220>

<223> cathepsin L precursor

<400> 208

Met Asn Pro Ser Phe Phe Leu Thr Val Leu Cys Leu Gly Val Ala Ser

1 5 10 15

Ala Ala Pro Lys Leu Asp Pro Asn Leu Asp Ala His Trp His Gln Trp

20 25 30

Lys Ala Thr His Arg Arg Leu Tyr Gly Met Asn Glu Glu Glu Trp Arg

35 40 45

Arg Ala Val Trp Glu Lys Asn Lys Lys Ile Ile Asp Leu His Asn Gln

50 55 60

Glu Tyr Ser Glu Gly Lys His Gly Phe Arg Met Ala Met Asn Ala Phe

65 70 75 80

Gly Asp Met Thr Asn Glu Glu Phe Arg Gln Val Met Asn Gly Phe Gln

85 90 95

Asn Gln Lys His Lys Lys Gly Lys Leu Phe His Glu Pro Leu Leu Val

100 105 110

Asp Val Pro Lys Ser Val Asp Trp Thr Lys Lys Gly Tyr Val Thr Pro

115 120 125

Val Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Glu Gly Gln Met Phe Arg Lys Thr Gly Lys Leu Val Ser

145 150 155 160

Leu Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Arg Ala Gln Gly Asn Gln

165 170 175

Gly Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Asn Ala Phe Gln Tyr Ile Lys Asp

180 185 190

Asn Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Leu Ala Thr Asp

195 200 205

Thr Asn Ser Cys Asn Tyr Lys Pro Glu Cys Ser Ala Ala Asn Asp Thr
210 215 220
Gly Phe Val Asp Ile Pro Gln Arg Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val
225 230 235 240
Ala Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Thr Ser
245 250 255
Phe Gln Phe Tyr Lys Ser Gly Ile Tyr Tyr Asp Pro Asp Cys Ser Ser

260 265 270
Lys Asp Leu Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Gly
275 280 285
Thr Asp Ser Asn Asn Asn Lys Phe Trp Ile Val Lys Asn Ser Trp Gly
290 295 300
Pro Glu Trp Gly Trp Asn Gly Tyr Val Lys Met Ala Lys Asp Gln Asn
305 310 315 320
Asn His Cys Gly Ile Ala Thr Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val

325 330

<210> 209
<211> 217
<212> PRT
<213> Bos taurus
<220>
<223> cathepsin L mature
<400> 209
Val Asp Trp Thr Lys Lys Gly Tyr Val Thr Pro Val Lys Asn Gln Gly
1 5 10 15
Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Thr Gly Ala Leu Glu Gly
20 25 30
Gln Met Phe Arg Lys Thr Gly Lys Leu Val Ser Leu Ser Glu Gln Asn
35 40 45

Leu Val Asp Cys Ser Arg Ala Gln Gly Asn Gln Gly Cys Asn Gly Gly
50 55 60
Leu Met Asp Asn Ala Phe Gln Tyr Ile Lys Asp Asn Gly Gly Leu Asp

65 70 75 80

Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Leu Ala Thr Asp Thr Asn Ser Cys Asn

85 90 95

Tyr Lys Pro Glu Cys Ser Ala Ala Asn Asp Thr Gly Phe Val Asp Ile

100 105 110

Pro Gln Arg Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala Thr Val Gly Pro

115 120 125

Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Thr Ser Phe Gln Phe Tyr Lys

130 135 140

Ser Gly Ile Tyr Tyr Asp Pro Asp Cys Ser Ser Lys Asp Leu Asp His

145 150 155 160

Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Gly Thr Asp Ser Asn Asn

165 170 175

Asn Lys Phe Trp Ile Val Lys Asn Ser Trp Gly Pro Glu Trp Gly Trp

180 185 190

Asn Gly Tyr Val Lys Met Ala Lys Asp Gln Asn Asn His Cys Gly Ile

195 200 205

Ala Thr Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val

210 215

<210> 210

<211> 333

<212> PRT

<213> Canis familiaris

<220>

<223> cathepsin L precursor

<400> 210

Met Asn Pro Ser Leu Phe Leu Thr Ala Leu Cys Leu Gly Ile Ala Ser

1 5 10 15

Ala Ala Pro Lys Phe Asp Gln Ser Leu Asn Ala Gln Trp Tyr Gln Trp

20 25 30

Lys Ala Thr His Arg Arg Leu Tyr Gly Met Asn Glu Glu Gly Trp Arg

35 40 45

```
Arg Ala Val Trp Glu Lys Asn Met Lys Met Ile Glu Leu His Asn Arg
    50                  55                  60
Glu Tyr Ser Gln Gly Lys His Gly Phe Thr Met Ala Met Asn Ala Phe

65                  70                  75                  80
Gly Asp Met Thr Asn Glu Glu Phe Arg Gln Val Met Asn Gly Phe Gln
                85                  90                  95
Asn Gln Lys His Lys Lys Gly Lys Met Phe Gln Glu Pro Leu Phe Ala
            100                 105                 110
Glu Ile Pro Lys Ser Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Tyr Val Thr Pro
        115                 120                 125
Val Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Thr

    130                 135                 140
Gly Ala Leu Glu Gly Gln Met Phe Arg Lys Thr Gly Lys Leu Val Ser
145                 150                 155                 160
Leu Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Arg Ala Gln Gly Asn Glu
                165                 170                 175
Gly Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Asn Ala Phe Arg Tyr Val Lys Asp
            180                 185                 190
Asn Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Leu Gly Arg Asp

        195                 200                 205
Thr Glu Thr Cys Asn Tyr Lys Pro Glu Cys Ser Ala Ala Asn Asp Thr
    210                 215                 220
Gly Phe Val Asp Leu Pro Gln Arg Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val
225                 230                 235                 240
Ala Thr Leu Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Gln Ser
                245                 250                 255
Phe Gln Phe Tyr Lys Ser Gly Ile Tyr Phe Asp Pro Asp Cys Ser Ser

            260                 265                 270
Lys Asp Leu Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Gly
        275                 280                 285
Thr Asp Ser Asn Asn Lys Phe Trp Ile Val Lys Asn Ser Trp Gly Pro
```

290 295 300

Glu Trp Gly Trp Asn Gly Tyr Val Lys Met Ala Lys Asp Gln Asn Asn

305 310 315 320

His Cys Gly Ile Ala Thr Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val

325 330

<210> 211

<211> 216

<212> PRT

<213> Canis familiaris

<220>

<223> cathepsin L mature

<400> 211

Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Tyr Val Thr Pro Val Lys Asn Gln Gly

1 5 10 15

Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Thr Gly Ala Leu Glu Gly

20 25 30

Gln Met Phe Arg Lys Thr Gly Lys Leu Val Ser Leu Ser Glu Gln Asn

35 40 45

Leu Val Asp Cys Ser Arg Ala Gln Gly Asn Glu Gly Cys Asn Gly Gly

50 55 60

Leu Met Asp Asn Ala Phe Arg Tyr Val Lys Asp Asn Gly Gly Leu Asp

65 70 75 80

Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Leu Gly Arg Asp Thr Glu Thr Cys Asn

85 90 95

Tyr Lys Pro Glu Cys Ser Ala Ala Asn Asp Thr Gly Phe Val Asp Leu

100 105 110

Pro Gln Arg Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala Thr Leu Gly Pro

115 120 125

Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Gln Ser Phe Gln Phe Tyr Lys

130 135 140

Ser Gly Ile Tyr Phe Asp Pro Asp Cys Ser Ser Lys Asp Leu Asp His

145 150 155 160

Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Gly Thr Asp Ser Asn Asn
165 170 175

Lys Phe Trp Ile Val Lys Asn Ser Trp Gly Pro Glu Trp Gly Trp Asn
180 185 190
Gly Tyr Val Lys Met Ala Lys Asp Gln Asn Asn His Cys Gly Ile Ala
195 200 205
Thr Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val
210 215
<210> 212
<211> 333
<212> PRT
<213> Cercopithecus aethiops
<220>
<223> cathepsin L precursor
<400> 212
Met Asn Pro Thr Phe Ile Leu Ala Ala Leu Cys Leu Gly Ile Ala Ser

1 5 10 15
Ala Thr Leu Thr Phe Asn His Ser Leu Glu Ala Gln Trp Thr Lys Trp
20 25 30
Lys Ala Met His Asn Arg Leu Tyr Gly Met Asn Glu Glu Gly Trp Arg
35 40 45
Arg Ala Val Trp Glu Lys Asn Met Lys Met Ile Glu Leu His Asn Gln
50 55 60
Glu Tyr Ser Gln Gly Lys His Ser Phe Thr Met Ala Met Asn Thr Phe

65 70 75 80
Gly Asp Met Thr Ser Glu Glu Phe Arg Gln Val Met Asn Gly Phe Gln
85 90 95
Asn Arg Lys Pro Arg Lys Gly Lys Val Phe Gln Glu Pro Leu Phe Tyr
100 105 110
Glu Ala Pro Arg Ser Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Tyr Val Thr Pro
115 120 125

Val Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Glu Gly Gln Met Phe Arg Lys Thr Gly Lys Leu Val Ser
145 150 155 160
Leu Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Gly Pro Gln Gly Asn Glu
165 170 175
Gly Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Val Ala Asp
180 185 190
Asn Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Glu Ala Thr Glu

195 200 205

Glu Ser Cys Lys Tyr Asn Pro Glu Tyr Ser Val Ala Asn Asp Thr Gly
210 215 220
Phe Val Asp Ile Pro Lys Gln Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala
225 230 235 240
Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Glu Ser Phe
245 250 255
Met Phe Tyr Lys Glu Gly Ile Tyr Phe Glu Pro Asp Cys Ser Ser Glu

260 265 270

Asp Met Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Ser Thr
275 280 285
Glu Ser Asp Asn Ser Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly Glu
290 295 300
Glu Trp Gly Met Gly Gly Tyr Ile Lys Met Ala Lys Asp Arg Arg Asn
305 310 315 320
His Cys Gly Ile Ala Ser Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val

325 330

<210> 213

<211> 220

<212> PRT

<213> Cercopithecus aethiops

<220>

<223> cathepsin L mature

<400> 213

```
Ala Pro Arg Ser Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Tyr Val Thr Pro Val
 1               5                  10                  15

Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Thr Gly
            20                  25                  30

Ala Leu Glu Gly Gln Met Phe Arg Lys Thr Gly Lys Leu Val Ser Leu
        35                  40                  45

Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Gly Pro Gln Gly Asn Glu Gly
    50                  55                  60

Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Val Ala Asp Asn
65                  70                  75                  80

Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Glu Ala Thr Glu Glu
                85                  90                  95

Ser Cys Lys Tyr Asn Pro Glu Tyr Ser Val Ala Asn Asp Thr Gly Phe
            100                 105                 110

Val Asp Ile Pro Lys Gln Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala Thr
        115                 120                 125

Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Glu Ser Phe Met
    130                 135                 140

Phe Tyr Lys Glu Gly Ile Tyr Phe Glu Pro Asp Cys Ser Ser Glu Asp
145                 150                 155                 160

Met Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Ser Thr Glu
                165                 170                 175

Ser Asp Asn Ser Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly Glu Glu
            180                 185                 190

Trp Gly Met Gly Gly Tyr Ile Lys Met Ala Lys Asp Arg Arg Asn His
        195                 200                 205

Cys Gly Ile Ala Ser Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val
    210                 215                 220
```

<210> 214

<211> 218

<212> PRT

<213> Gallus gallus

<220>

<223> cathepsin L proprotein

<400> 214

Ala Pro Arg Ser Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Tyr Val Thr Pro Val

1 5 10 15

Lys Asp Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Thr Thr Gly

20 25 30

Ala Leu Glu Gly Gln His Phe Arg Thr Lys Gly Lys Leu Val Ser Leu

35 40 45

Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Arg Pro Glu Gly Asn Gln Gly

50 55 60

Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Gln Ala Phe Gln Tyr Val Gln Asp Asn

65 70 75 80

Gly Gly Ile Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Thr Ala Lys Asp Asp

85 90 95

Glu Asp Cys Arg Tyr Lys Ala Glu Tyr Asn Ala Ala Asn Asp Thr Gly

100 105 110

Phe Val Asp Ile Pro Gln Gly His Glu Arg Ala Leu Met Lys Ala Val

115 120 125

Ala Ser Val Gly Pro Val Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Ser Ser

130 135 140

Phe Gln Phe Tyr Gln Ser Gly Ile Tyr Tyr Glu Pro Asp Cys Ser Ser

145 150 155 160

Glu Asp Leu Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Gly

165 170 175

Gly Lys Lys Tyr Trp Ile Val Lys Asn Ser Trp Gly Glu Lys Trp Gly

180 185 190

Asp Lys Gly Tyr Ile Tyr Met Ala Lys Asp Arg Lys Asn His Cys Gly

195 200 205

Ile Ala Thr Ala Ala Ser Tyr Pro Leu Val
210 215

<210> 215

<211> 334

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<223> cathepsin L precursor

<400> 215

Met Asn Leu Leu Leu Leu Leu Ala Val Leu Cys Leu Gly Thr Ala Leu
1 5 10 15

Ala Thr Pro Lys Phe Asp Gln Thr Phe Ser Ala Glu Trp His Gln Trp
20 25 30

Lys Ser Thr His Arg Arg Leu Tyr Gly Thr Asn Glu Glu Glu Trp Arg
35 40 45

Arg Ala Ile Trp Glu Lys Asn Met Arg Met Ile Gln Leu His Asn Gly
50 55 60

Glu Tyr Ser Asn Gly Gln His Gly Phe Ser Met Glu Met Asn Ala Phe
65 70 75 80

Gly Asp Met Thr Asn Glu Glu Phe Arg Gln Val Val Asn Gly Tyr Arg
85 90 95

His Gln Lys His Lys Lys Gly Arg Leu Phe Gln Glu Pro Leu Met Leu
100 105 110

Lys Ile Pro Lys Ser Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Cys Val Thr Pro
115 120 125

Val Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Ser
130 135 140

Gly Cys Leu Glu Gly Gln Met Phe Leu Lys Thr Gly Lys Leu Ile Ser
145 150 155 160

Leu Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser His Ala Gln Gly Asn Gln
165 170 175

Gly Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Phe Ala Phe Gln Tyr Ile Lys Glu

180 185 190

Asn Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Glu Ala Lys Asp

195 200 205

Gly Ser Cys Lys Tyr Arg Ala Glu Phe Ala Val Ala Asn Asp Thr Gly

210 215 220

Phe Val Asp Ile Pro Gln Gln Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala

225 230 235 240

Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Met Asp Ala Ser His Pro Ser Leu

245 250 255

Gln Phe Tyr Ser Ser Gly Ile Tyr Tyr Glu Pro Asn Cys Ser Ser Lys

260 265 270

Asn Leu Asp His Gly Val Leu Leu Val Gly Tyr Gly Tyr Glu Gly Thr

275 280 285

Asp Ser Asn Lys Asn Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly Ser

290 295 300

Glu Trp Gly Met Glu Gly Tyr Ile Lys Ile Ala Lys Asp Arg Asp Asn

305 310 315 320

His Cys Gly Leu Ala Thr Ala Ala Ser Tyr Pro Val Val Asn

325 330

<210> 216

<211> 221

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<223> cathepsin L mature

<400> 216

Ile Pro Lys Ser Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Cys Val Thr Pro Val

1 5 10 15

Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Ser Gly

20 25 30

Cys Leu Glu Gly Gln Met Phe Leu Lys Thr Gly Lys Leu Ile Ser Leu

35 40 45

Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser His Ala Gln Gly Asn Gln Gly

50 55 60

Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Phe Ala Phe Gln Tyr Ile Lys Glu Asn

65 70 75 80

Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Glu Ala Lys Asp Gly

85 90 95

Ser Cys Lys Tyr Arg Ala Glu Phe Ala Val Ala Asn Asp Thr Gly Phe

100 105 110

Val Asp Ile Pro Gln Gln Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala Thr

115 120 125

Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Met Asp Ala Ser His Pro Ser Leu Gln

130 135 140

Phe Tyr Ser Ser Gly Ile Tyr Tyr Glu Pro Asn Cys Ser Ser Lys Asn

145 150 155 160

Leu Asp His Gly Val Leu Leu Val Gly Tyr Gly Tyr Glu Gly Thr Asp

165 170 175

Ser Asn Lys Asn Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly Ser Glu

180 185 190

Trp Gly Met Glu Gly Tyr Ile Lys Ile Ala Lys Asp Arg Asp Asn His

195 200 205

Cys Gly Leu Ala Thr Ala Ala Ser Tyr Pro Val Val Asn

210 215 220

<210> 217

<211> 314

<212> PRT

<213> Paramecium tetraurelia

<220>

<223> cathepsin L precursor

<400> 217

Met Met Leu Leu Gly Ala Ser Leu Tyr Leu Asn Asn Thr Gln Glu Val

1 5 10 15

Ser Asp Glu Ile Asp Thr Ala Asn Leu Tyr Ala Asn Trp Lys Met Lys

20 25 30

Tyr Asn Arg Arg Tyr Thr Asn Gln Arg Asp Glu Met Tyr Arg Tyr Lys
35 40 45
Val Phe Thr Asp Asn Leu Asn Tyr Ile Arg Ala Phe Tyr Glu Ser Pro
50 55 60
Glu Glu Ala Thr Phe Thr Leu Glu Leu Asn Gln Phe Ala Asp Met Ser
65 70 75 80
Gln Gln Glu Phe Ala Gln Thr Tyr Leu Ser Leu Lys Val Pro Arg Thr
85 90 95

Ala Lys Leu Asn Ala Ala Asn Ser Asn Phe Gln Tyr Lys Gly Ala Glu
100 105 110
Val Asp Trp Thr Asp Asn Lys Lys Val Lys Tyr Pro Ala Val Lys Asn
115 120 125
Gln Gly Ser Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Val Gly Ala Leu
130 135 140
Glu Ile Asn Thr Asp Ile Glu Leu Asn Arg Lys Tyr Glu Leu Ser Glu
145 150 155 160

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

Asp Ser Cys Asp Glu Leu Ala Gln Thr Ile Gln Glu Arg Thr Val Ala
225 230 235 240
Val Ala Val Asp Ala Asn Pro Trp Gln Phe Tyr Arg Ser Gly Val Leu
245 250 255
Ser Lys Cys Thr Lys Asn Leu Asn His Gly Val Val Leu Val Gly Val
260 265 270

Gln Ala Asp Gly Ala Trp Lys Ile Arg Asn Ser Trp Gly Ser Ser Trp
275 280 285

Gly Glu Ala Gly His Ile Arg Leu Ala Gly Gly Asp Thr Cys Gly Ile
290 295 300
Cys Ala Ala Pro Ser Phe Pro Ile Leu Gly
305 310

<210> 218
<211> 205
<212> PRT
<213> Paramecium tetraurelia
<220>
<223> cathepsin L mature
<400> 218
Gly Ala Glu Val Asp Trp Thr Asp Asn Lys Lys Val Lys Tyr Pro Ala
1 5 10 15
Val Lys Asn Gln Gly Ser Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Val

20 25 30
Gly Ala Leu Glu Ile Asn Thr Asp Ile Glu Leu Asn Arg Lys Tyr Glu
35 40 45
Leu Ser Glu Gln Asp Leu Val Asp Cys Ser Gly Pro Tyr Asp Asn Asp
50 55 60
Gly Cys Asn Gly Gly Trp Met Asp Ser Ala Phe Glu Tyr Val Ala Asp
65 70 75 80
Asn Gly Leu Ala Glu Ala Lys Asp Tyr Pro Tyr Thr Ala Lys Asp Gly

85 90 95
Thr Cys Lys Thr Ser Val Lys Arg Pro Tyr Thr His Val Gln Gly Phe
100 105 110
Lys Asp Ile Asp Ser Cys Asp Glu Leu Ala Gln Thr Ile Gln Glu Arg
115 120 125
Thr Val Ala Val Ala Val Asp Ala Asn Pro Trp Gln Phe Tyr Arg Ser
130 135 140

Gly Val Leu Ser Lys Cys Thr Lys Asn Leu Asn His Gly Val Val Leu

145 150 155 160

Val Gly Val Gln Ala Asp Gly Ala Trp Lys Ile Arg Asn Ser Trp Gly

165 170 175

Ser Ser Trp Gly Glu Ala Gly His Ile Arg Leu Ala Gly Gly Asp Thr

180 185 190

Cys Gly Ile Cys Ala Ala Pro Ser Phe Pro Ile Leu Gly

195 200 205

<210> 219

<211> 334

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<220>

<223> cathepsin L precursor

<400> 219

Met Lys Pro Ser Leu Phe Leu Thr Ala Leu Cys Leu Gly Ile Ala Ser

1 5 10 15

Ala Ala Pro Lys Leu Asp Gln Asn Leu Asp Ala Asp Trp Tyr Lys Trp

20 25 30

Lys Ala Thr His Gly Arg Leu Tyr Gly Met Asn Glu Glu Gly Trp Arg

35 40 45

Arg Ala Val Trp Glu Lys Asn Met Lys Met Ile Glu Leu His Asn Gln

50 55 60

Glu Tyr Ser Gln Gly Lys His Gly Phe Ser Met Ala Met Asn Ala Phe

65 70 75 80

Gly Asp Met Thr Asn Glu Glu Phe Arg Gln Val Met Asn Gly Phe Gln

85 90 95

Asn Gln Lys His Lys Lys Gly Lys Val Phe His Glu Ser Leu Val Leu

100 105 110

Glu Val Pro Lys Ser Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Tyr Val Thr Ala

115 120 125

Val Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Glu Gly Gln Met Phe Arg Lys Thr Gly Lys Leu Val Ser
145 150 155 160
Leu Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Arg Pro Gln Gly Asn Gln
165 170 175
Gly Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Asn Ala Phe Gln Tyr Val Lys Asp
180 185 190

Asn Gly Gly Leu Asp Thr Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Leu Gly Arg Glu
195 200 205
Thr Asn Ser Cys Thr Tyr Lys Pro Glu Cys Ser Ala Ala Asn Asp Thr
210 215 220
Gly Phe Val Asp Ile Pro Gln Arg Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val
225 230 235 240
Ala Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Ser Ser
245 250 255

Phe Gln Phe Tyr Lys Ser Gly Ile Tyr Tyr Asp Pro Asp Cys Ser Ser
260 265 270
Lys Asp Leu Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Gly
275 280 285
Thr Asp Ser Asn Ser Ser Lys Phe Trp Ile Val Lys Asn Ser Trp Gly
290 295 300
Pro Glu Trp Gly Trp Asn Gly Tyr Val Lys Met Ala Lys Asp Gln Asn
305 310 315 320

Asn His Cys Gly Ile Ser Thr Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val
325 330

<210> 220
<211> 217
<212> PRT
<213> Sus scrofa
<220>
<223> cathepsin L mature

<400> 220

Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Tyr Val Thr Ala Val Lys Asn Gln Gly
1 5 10 15

Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Thr Gly Ala Leu Glu Gly
20 25 30

Gln Met Phe Arg Lys Thr Gly Lys Leu Val Ser Leu Ser Glu Gln Asn
35 40 45

Leu Val Asp Cys Ser Arg Pro Gln Gly Asn Gln Gly Cys Asn Gly Gly
50 55 60

Leu Met Asp Asn Ala Phe Gln Tyr Val Lys Asp Asn Gly Gly Leu Asp
65 70 75 80

Thr Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Leu Gly Arg Glu Thr Asn Ser Cys Thr
85 90 95

Tyr Lys Pro Glu Cys Ser Ala Ala Asn Asp Thr Gly Phe Val Asp Ile
100 105 110

Pro Gln Arg Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala Thr Val Gly Pro
115 120 125

Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Ser Ser Phe Gln Phe Tyr Lys
130 135 140

Ser Gly Ile Tyr Tyr Asp Pro Asp Cys Ser Ser Lys Asp Leu Asp His
145 150 155 160

Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Gly Thr Asp Ser Asn Ser
165 170 175

Ser Lys Phe Trp Ile Val Lys Asn Ser Trp Gly Pro Glu Trp Gly Trp
180 185 190

Asn Gly Tyr Val Lys Met Ala Lys Asp Gln Asn Asn His Cys Gly Ile
195 200 205

Ser Thr Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val
210 215

<210> 221

<211> 334

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220>

<223> cathepsin L precursor

<400

> 221

Met Thr Pro Leu Leu Leu Leu Ala Val Leu Cys Leu Gly Thr Ala Leu
1 5 10 15

Ala Thr Pro Lys Phe Asp Gln Thr Phe Asn Ala Gln Trp His Gln Trp
20 25 30

Lys Ser Thr His Arg Arg Leu Tyr Gly Thr Asn Glu Glu Glu Trp Arg
35 40 45

Arg Ala Val Trp Glu Lys Asn Met Arg Met Ile Gln Leu His Asn Gly
50 55 60

Glu Tyr Ser Asn Gly Lys His Gly Phe Thr Met Glu Met Asn Ala Phe
65 70 75 80

Gly Asp Met Thr Asn Glu Glu Phe Arg Gln Ile Val Asn Gly Tyr Arg
85 90 95

His Gln Lys His Lys Lys Gly Arg Leu Phe Gln Glu Pro Leu Met Leu
100 105 110

Gln Ile Pro Lys Thr Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Cys Val Thr Pro
115 120 125

Val Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Ser
130 135 140

Gly Cys Leu Glu Gly Gln Met Phe Leu Lys Thr Gly Lys Leu Ile Ser
145 150 155 160

Leu Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser His Asp Gln Gly Asn Gln
165 170 175

Gly Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Phe Ala Phe Gln Tyr Ile Lys Glu
180 185 190

Asn Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Glu Ala Lys Asp
195 200 205

Gly Ser Cys Lys Tyr Arg Ala Glu Tyr Ala Val Ala Asn Asp Thr Gly

210 215 220

Phe Val Asp Ile Pro Gln Gln Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala
225 230 235 240

Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Met Asp Ala Ser His Pro Ser Leu
245 250 255

Gln Phe Tyr Ser Ser Gly Ile Tyr Tyr Glu Pro Asn Cys Ser Ser Lys
260 265 270

Asp Leu Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Tyr Glu Gly Thr
275 280 285

Asp Ser Asn Lys Asp Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly Lys
290 295 300

Glu Trp Gly Met Asp Gly Tyr Ile Lys Ile Ala Lys Asp Arg Asn Asn
305 310 315 320

His Cys Gly Leu Ala Thr Ala Ala Ser Tyr Pro Ile Val Asn
325 330

<210> 222

<211> 221

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220>

<223> cathepsin L mature

<400> 222

Ile Pro Lys Thr Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Cys Val Thr Pro Val
1 5 10 15

Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Ser Gly
20 25 30

Cys Leu Glu Gly Gln Met Phe Leu Lys Thr Gly Lys Leu Ile Ser Leu

35 40 45

Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser His Asp Gln Gly Asn Gln Gly
50 55 60

Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Phe Ala Phe Gln Tyr Ile Lys Glu Asn
65 70 75 80

Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Glu Ala Lys Asp Gly
85 90 95
Ser Cys Lys Tyr Arg Ala Glu Tyr Ala Val Ala Asn Asp Thr Gly Phe

100 105 110
Val Asp Ile Pro Gln Gln Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala Thr
115 120 125
Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Met Asp Ala Ser His Pro Ser Leu Gln
130 135 140
Phe Tyr Ser Ser Gly Ile Tyr Tyr Glu Pro Asn Cys Ser Ser Lys Asp
145 150 155 160
Leu Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Tyr Glu Gly Thr Asp

165 170 175
Ser Asn Lys Asp Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly Lys Glu
180 185 190
Trp Gly Met Asp Gly Tyr Ile Lys Ile Ala Lys Asp Arg Asn Asn His
195 200 205
Cys Gly Leu Ala Thr Ala Ala Ser Tyr Pro Ile Val Asn
210 215 220
<210> 223
<211> 217
<212> PRT
<213> Ovis aries
<220>
<223> cathepsin L mature

<400> 223
Val Pro Lys Ser Val Asp Trp Thr Lys Lys Gly Tyr Val Thr Pro Val
1 5 10 15
Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Thr Gly
20 25 30
Ala Leu Glu Gly Gln Met Phe Arg Lys Thr Gly Lys Leu Val Ser Leu
35 40 45
Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Ser Ser Arg Pro Gln Gly Asn Gln Gly

50 55 60

Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Asn Ala Phe Gln Tyr Ile Lys Glu Asn
65 70 75 80
Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Glu Ala Thr Asp Thr
85 90 95
Ser Cys Asn Tyr Lys Pro Glu Tyr Ser Ala Ala Lys Asp Thr Gly Phe
100 105 110
Val Asp Ile Pro Gln Arg Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala Thr
115 120 125

Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Ser Ser Phe Gln
130 135 140
Phe Tyr Lys Ser Gly Ile Tyr Tyr Asp Pro Asp Cys Ser Ser Lys Asp
145 150 155 160
Leu Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Gly Thr Asn
165 170 175
Asn Lys Phe Trp Ile Val Lys Asn Ser Trp Gly Pro Glu Trp Gly Asn
180 185 190

Lys Gly Tyr Val Lys Met Ala Lys Asp Gln Asn Asn His Cys Gly Ile
195 200 205
Ala Thr Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val
210 215

<210> 224
<211> 6630
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> HZ24 with PH20 and DHFR (Gen1/Gen2)
<400> 224
tcaatattgg ccattagcca tattattcat tggttatata gcataaatca atattggcta 60
ttggccattg catacgttgt atctatatca taatatgtac atttatattg gctcatgtcc 120
aatatgaccg ccatgttggc attgattatt gactagttat taatagtaat caattacggg 180

gtcattagtt catagcccat atatggagtt ccgcgttaca taacttacgg taaatggccc 240

gcctggctga ccgcccaacg acccccgccc attgacgtca ataatgacgt atgttcccat 300

agtaacgcca atagggactt tccattgacg tcaatgggtg gagtatttac ggtaaactgc 360

ccacttggca gtacatcaag tgtatcatat gccaagtccg ccccctattg acgtcaatga 420

cggtaaatgg cccgcctggc attatgccca gtacatgacc ttacgggact ttcctacttg 480

gcagtacatc tacgtattag tcatcgctat taccatggtg atgcggtttt ggcagtacac 540

caatgggcgt ggatagcggt ttgactcacg gggatttcca agtctccacc ccattgacgt 600

caatgggagt ttgttttggc accaaaatca acgggacttt ccaaaatgtc gtaataaccc 660

cgccccgttg acgcaaatgg gcggtaggcg tgtacggtgg gaggtctata taagcagagc 720

tcgtttagtg aaccgtcaga tcactagaag ctttattgcg gtagtttatc acagttaaat 780

tgctaacgca gtcagtgctt ctgacacaac agtctcgaac ttaagctgca gaagttggtc 840

gtgaggcact gggcaggtaa gtatcaaggt tacaagacag gtttaaggag accaatagaa 900

actgggcttg tcgagacaga gaagactctt gcgtttctga taggcaccta ttggtcttac 960

tgacatccac tttgcctttc tctccacagg tgtccactcc cagttcaatt acagctctta 1020

aggctagagt acttaatacg actcactata ggctagcatg ggagtgctaa aattcaagca 1080

catcttttc agaagctttg ttaaatcaag tggagtatcc cagatagttt tcaccttcct 1140

tctgattcca tgttgcttga ctctgaattt cagagcacct cctgttattc caaatgtgcc 1200

tttcctctgg gcctggaatg ccccaagtga attttgtctt ggaaaatttg atgagccact 1260

agatatgagc ctcttctctt tcataggaag cccccgaata aacgccaccg ggcaaggtgt 1320

tacaatattt tatgttgata gacttggcta ctatccttac atagattcaa tcacaggagt 1380

aactgtgaat ggaggaatcc cccagaagat ttccttacaa gaccatctgg acaaagctaa 1440

gaaagacatt acattttata tgccagtaga caatttggga atggctgtta ttgactggga 1500

agaatggaga cccacttggg caagaaactg gaaacctaaa gatgtttaca agaataggtc 1560

tattgaattg gttcagcaac aaaatgtaca acttagtctc acagaggcca ctgagaaagc 1620

aaaacaagaa tttgaaaagg cagggaagga tttcctggta gagactataa aattgggaaa 1680

attacttcgg ccaaatcact tgtggggtta ttatcttttt ccggattgtt acaaccatca 1740

ctataagaaa cccggttaca atggaagttg cttcaatgta gaaataaaaa gaaatgatga 1800

tctcagctgg ttgtggaatg aaagcactgc tctttaccca tccatttatt tgaacactca 1860

gcagtctcct gtagctgcta cactctatgt gcgcaatcga gttcgggaag ccatcagagt 1920

ttccaaaata cctgatgcaa aaagtccact tccggttttt gcatataccc gcatagtttt 1980

tactgatcaa gttttgaaat tcctttctca agatgaactt gtgtatacat ttggcgaaac 2040

tgttgctctg ggtgcttctg gaattgtaat atggggaacc ctcagtataa tgcgaagtat 2100

gaaatcttgc ttgctcctag acaattacat ggagactata ctgaatcctt acataatcaa 2160
cgtcacacta gcagccaaaa tgtgtagcca agtgctttgc caggagcaag gagtgtgtat 2220
aaggaaaaac tggaattcaa gtgactatct tcacctcaac ccagataatt ttgctattca 2280
acttgagaaa ggtggaaagt tcacagtacg tggaaaaccg acacttgaag acctggagca 2340
attttctgaa aaattttatt gcagctgtta tagcaccttg agttgtaagg agaaagctga 2400
tgtaaaagac actgatgctg ttgatgtgtg tattgctgat ggtgtctgta tagatgcttt 2460
tctaaaacct cccatggaga cagaagaacc tcaaattttc tactgaggat ccatagctaa 2520
cgcccctctc cctccccccc ccctaacgtt actggccgaa gccgcttgga ataaggccgg 2580

tgtgcgtttg tctatatgtt attttccacc atattgccgt cttttggcaa tgtgagggcc 2640
cggaaacctg gccctgtctt cttgacgagc attcctaggg gtctttcccc tctcgccaaa 2700
ggaatgcaag gtctgttgaa tgtcgtgaag gaagcagttc ctctggaagc ttcttgaaga 2760
caaacaacgt ctgtagcgac cctttgcagg cagcggaacc ccccacctgg cgacaggtgc 2820
ctctgcggcc aaaagccacg tgtataagat acacctgcaa aggcggcaca accccagtgc 2880
cacgttgtga gttggatagt tgtggaaaga gtcaaatggc tctcctcaag cgtattcaac 2940
aaggggctga aggatgccca gaaggtaccc cattgtatgg gatctgatct ggggcctcgg 3000
tgcacatgct ttacatgtgt ttagtcgagg ttaaaaaaac gtctaggccc cccgaaccac 3060

ggggacgtgg ttttcctttg aaaaacacga tgataagctt gccacaaccc acagcggccg 3120
ctgccatcat ggttcgacca ttgaactgca tcgtcgccgt gtcccaaaat atggggattg 3180
gcaagaacgg agacctaccc tggcctccgc tcaggaacga gttcaagtac ttccaaagaa 3240
tgaccacaac ctcttcagtg gaaggtaaac agaatctggt gattatgggt aggaaaacct 3300
ggttctccat tcctgagaag aatcgacctt taaaggacag aattaatata gttctcagta 3360
gagaactcaa agaaccacca cgaggagctc attttcttgc caaaagtttg gatgatgcct 3420
taagacttat tgaacaaccg gaattggcaa gtaaagtaga catggtttgg atagtcggag 3480
gcagttctgt ttaccaggaa gccatgaatc aaccaggcca cctcagactc tttgtgacaa 3540

ggatcatgca ggaatttgaa agtgacacgt ttttcccaga aattgatttg gggaaatata 3600
aacttctccc agaataccca ggcgtcctct ctgaggtcca ggaggaaaaa ggcatcaagt 3660
ataagtttga agtctacgag aagaaagact aaacgcgtgg tacctctaga gtcgacccgg 3720
gcggccgctt cgagcagaca tgataagata cattgatgag tttggacaaa ccacaactag 3780
aatgcagtga aaaaaatgct ttatttgtga aatttgtgat gctattgctt tatttgtaac 3840
cattataagc tgcaataaac aagttaacaa caacaattgc attcatttta tgtttcaggt 3900

tcaggggggag atgtgggagg ttttttaaag caagtaaaac ctctacaaat gtggtaaaat 3960

cgataaggat ccgggctggc gtaatagcga agaggcccgc accgatcgcc cttcccaaca 4020

gttgcgcagc ctgaatggcg aatggacgcg ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt 4080

gtggtggtta cgcgcagcgt gaccgctaca cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc 4140

gctttcttcc cttcctttct cgccacgttc gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg 4200

gggctccctt tagggttccg atttagtgct ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat 4260

tagggtgatg gttcacgtag tgggccatcg ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg 4320

ttggagtcca cgttctttaa tagtggactc ttgttccaaa ctggaacaac actcaaccct 4380

atctcggtct attctttga tttataaggg attttgccga tttcggccta ttggttaaaa 4440

aatgagctga tttaacaaaa atttaacgcg aattttaaca aaatattaac gcttacaatt 4500

tcctgatgcg gtattttctc cttacgcatc tgtgcggtat ttcacaccgc atatggtgca 4560

ctctcagtac aatctgctct gatgccgcat agttaagcca gccccgacac ccgccaacac 4620

ccgctgacgc gccctgacgg gcttgtctgc tcccggcatc cgcttacaga caagctgtga 4680

ccgtctccgg gagctgcatg tgtcagaggt tttcaccgtc atcaccgaaa cgcgcgagac 4740

gaaagggcct cgtgatacgc ctatttttat aggttaatgt catgataata atggtttctt 4800

agacgtcagg tggcactttt cggggaaatg tgcgcggaac ccctatttgt ttatttttct 4860

aaatacattc aaatatgtat ccgctcatga gacaataacc ctgataaatg cttcaataat 4920

attgaaaaag gaagagtatg agtattcaac atttccgtgt cgcccttatt ccctttttg 4980

cggcattttg ccttcctgtt tttgctcacc cagaaacgct ggtgaaagta aaagatgctg 5040

aagatcagtt gggtgcacga gtgggttaca tcgaactgga tctcaacagc ggtaagatcc 5100

ttgagagttt tcgccccgaa gaacgttttc caatgatgag cacttttaaa gttctgctat 5160

gtggcgcggt attatcccgt attgacgccg ggcaagagca actcggtcgc cgcatacact 5220

attctcagaa tgacttggtt gagtactcac cagtcacaga aaagcatctt acggatggca 5280

tgacagtaag agaattatgc agtgctgcca taaccatgag tgataacact gcggccaact 5340

tacttctgac aacgatcgga ggaccgaagg agctaaccgc ttttttgcac aacatggggg 5400

atcatgtaac tcgccttgat cgttgggaac cggagctgaa tgaagccata ccaaacgacg 5460

agcgtgacac cacgatgcct gtagcaatgg caacaacgtt gcgcaaacta ttaactggcg 5520

aactacttac tctagcttcc cggcaacaat taatagactg gatggaggcg gataaagttg 5580

caggaccact tctgcgctcg gcccttccgg ctggctggtt tattgctgat aaatctggag 5640

ccggtgagcg tgggtctcgc ggtatcattg cagcactggg gccagatggt aagccctccc 5700

gtatcgtagt tatctacacg acggggagtc aggcaactat ggatgaacga aatagacaga 5760

tcgctgagat aggtgcctca ctgattaagc attggtaact gtcagaccaa gtttactcat 5820

atatacttta gattgattta aaacttcatt tttaatttaa aaggatctag gtgaagatcc 5880

tttttgataa tctcatgacc aaaatcccttaacgtgagtt ttcgttccac tgagcgtcag 5940

accccgtaga aaagatcaaa ggatcttctt gagatccttt ttttctgcgc gtaatctgct 6000

gcttgcaaac aaaaaaacca ccgctaccag cggtggtttg tttgccggat caagagctac 6060

caactctttt tccgaaggta actggcttca gcagagcgca gataccaaat actgttcttc 6120

tagtgtagcc gtagttaggc caccacttca agaactctgt agcaccgcct acatacctcg 6180

ctctgctaat cctgttacca gtggctgctg ccagtggcga taagtcgtgt cttaccgggt 6240

tggactcaag acgatagtta ccggataagg cgcagcggtc gggctgaacg gggggttcgt 6300

gcacacagcc cagcttggag cgaacgacct acaccgaact gagataccta cagcgtgagc 6360

tatgagaaag cgccacgctt cccgaaggga gaaaggcgga caggtatccg gtaagcggca 6420

gggtcggaac aggagagcgc acgagggagc ttccaggggg aaacgcctgg tatctttata 6480

gtcctgtcgg gtttcgccac ctctgacttg agcgtcgatt tttgtgatgc tcgtcagggg 6540

ggcggagcct atggaaaaac gccagcaacg cggccttttt acggttcctg gccttttgct 6600

ggccttttgc tcacatggct cgacagatct 6630

<210> 225

<211> 482

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> precursor soluble rHuPH20

<400> 225

Met Gly Val Leu Lys Phe Lys His Ile Phe Phe Arg Ser Phe Val Lys
1 5 10 15

Ser Ser Gly Val Ser Gln Ile Val Phe Thr Phe Leu Leu Ile Pro Cys
20 25 30

Cys Leu Thr Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro
35 40 45

Phe Leu Trp Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe
50 55 60

Asp Glu Pro Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg

65 70 75 80

Ile Asn Ala Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu
85 90 95
Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly
100 105 110
Gly Ile Pro Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys
115 120 125
Lys Asp Ile Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val
130 135 140

Ile Asp Trp Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro
145 150 155 160
Lys Asp Val Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn
165 170 175
Val Gln Leu Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe
180 185 190
Glu Lys Ala Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys
195 200 205

Leu Leu Arg Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys
210 215 220
Tyr Asn His His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn
225 230 235 240
Val Glu Ile Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser
245 250 255
Thr Ala Leu Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val
260 265 270

Ala Ala Thr Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val
275 280 285
Ser Lys Ile Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr
290 295 300
Arg Ile Val Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu
305 310 315 320

Leu Val Tyr Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile
325 330 335

Val Ile Trp Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu
340 345 350
Leu Leu Asp Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn
355 360 365
Val Thr Leu Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln
370 375 380
Gly Val Cys Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu
385 390 395 400

Asn Pro Asp Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr
405 410 415
Val Arg Gly Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys
420 425 430
Phe Tyr Cys Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp
435 440 445
Val Lys Asp Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys
450 455 460

Ile Asp Ala Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile
465 470 475 480
Phe Tyr

<210> 226
<211> 447
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> soluble rHuPH20 1-447
<400> 226
Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1 5 10 15
Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro

20 25 30

Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
35 40 45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
50 55 60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65 70 75 80
Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
85 90 95

Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
100 105 110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
115 120 125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
130 135 140
Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145 150 155 160

Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
165 170 175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
180 185 190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
195 200 205
Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
210 215 220

Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225 230 235 240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
245 250 255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
260 265 270

Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
275 280 285

Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
290 295 300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305 310 315 320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
325 330 335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
340 345 350

Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
355 360 365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
370 375 380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385 390 395 400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
405 410 415

Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
420 425 430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr
435 440 445

<210> 227
<211> 446
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> soluble rHuPH20 1-446
<400> 227

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1 5 10 15

Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro

20 25 30

Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala

35 40 45

Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr

50 55 60

Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro

65 70 75 80

Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile

85 90 95

Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp

100 105 110

Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val

115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu

130 135 140

Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala

145 150 155 160

Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg

165 170 175

Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His

180 185 190

His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile

195 200 205

Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu

210 215 220

Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr

225 230 235 240

Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile

245 250 255

Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val

260 265 270

Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr

275 280 285

Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp

290 295 300

Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp

305 310 315 320

Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu

325 330 335

Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys

340 345 350

Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp

355 360 365

Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly

370 375 380

Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys

385 390 395 400

Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp

405 410 415

Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala

420 425 430

Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe

435 440 445

<210> 228

<211> 445

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> soluble rHuPH20 1-445

<400> 228

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp

1 5 10 15

Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
20 25 30
Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
35 40 45
Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
50 55 60
Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65 70 75 80

Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
85 90 95
Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
100 105 110
Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
115 120 125
Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
130 135 140

Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145 150 155 160
Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
165 170 175
Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
180 185 190
His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
195 200 205

Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
210 215 220
Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225 230 235 240
Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
245 250 255

Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
260 265 270

Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
275 280 285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
290 295 300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305 310 315 320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
325 330 335

Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
340 345 350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
355 360 365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
370 375 380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385 390 395 400

Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
405 410 415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
420 425 430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile
435 440 445

<210> 229
<211> 444
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> soluble rHuPH20 1-444
<400> 229

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp

1 5 10 15

Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro

20 25 30

Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala

35 40 45

Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr

50 55 60

Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro

65 70 75 80

Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile

85 90 95

Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp

100 105 110

Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val

115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu

130 135 140

Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala

145 150 155 160

Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg

165 170 175

Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His

180 185 190

His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile

195 200 205

Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu

210 215 220

Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr

225 230 235 240

Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile

245 250 255

Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val

260 265 270

Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr

275 280 285

Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp

290 295 300

Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp

305 310 315 320

Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu

325 330 335

Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys

340 345 350

Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp

355 360 365

Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly

370 375 380

Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys

385 390 395 400

Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp

405 410 415

Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala

420 425 430

Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln

435 440

<210> 230

<211> 443

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> soluble rHuPH20 1-443

<400> 230

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1 5 10 15

Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
20 25 30

Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
35 40 45

Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
50 55 60

Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65 70 75 80

Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
85 90 95

Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
100 105 110

Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
130 135 140

Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145 150 155 160

Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
165 170 175

Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His
180 185 190

His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
195 200 205

Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
210 215 220

Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225 230 235 240

Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile

245 250 255

Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
260 265 270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
275 280 285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
290 295 300
Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305 310 315 320

Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
325 330 335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
340 345 350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
355 360 365
Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
370 375 380

Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385 390 395 400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
405 410 415
Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
420 425 430
Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro
435 440

<210> 231

<211> 442

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> soluble rHuPH20 1-442

<400> 231

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1 5 10 15

Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
20 25 30

Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
35 40 45

Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr

50 55 60

Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65 70 75 80

Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
85 90 95

Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
100 105 110

Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val

115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
130 135 140

Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145 150 155 160

Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
165 170 175

Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His

180 185 190

His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn Val Glu Ile
195 200 205

Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser Thr Ala Leu
210 215 220

Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val Ala Ala Thr
225 230 235 240

Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile

245 250 255

Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val

260 265 270

Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr

275 280 285

Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp

290 295 300

Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp

305 310 315 320

Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu

325 330 335

Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys

340 345 350

Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp

355 360 365

Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly

370 375 380

Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys

385 390 395 400

Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp

405 410 415

Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala

420 425 430

Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu

435 440

<210> 232

<211> 509

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> precursor PH20

<400> 232

```
Met Gly Val Leu Lys Phe Lys His Ile Phe Phe Arg Ser Phe Val Lys
 1               5                  10                  15
Ser Ser Gly Val Ser Gln Ile Val Phe Thr Phe Leu Leu Ile Pro Cys
            20                  25                  30
Cys Leu Thr Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro
        35                  40                  45
Phe Leu Trp Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe

    50                  55                  60
Asp Glu Pro Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg
65                  70                  75                  80
Ile Asn Ala Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu
                85                  90                  95
Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly
            100                 105                 110
Gly Ile Pro Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys

        115                 120                 125
Lys Asp Ile Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val
    130                 135                 140
Ile Asp Trp Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro
145                 150                 155                 160
Lys Asp Val Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn
                165                 170                 175
Val Gln Leu Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe

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

Val Glu Ile Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser

245 250 255

Thr Ala Leu Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val

260 265 270

Ala Ala Thr Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val

275 280 285

Ser Lys Ile Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr

290 295 300

Arg Ile Val Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu

305 310 315 320

Leu Val Tyr Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile

325 330 335

Val Ile Trp Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu

340 345 350

Leu Leu Asp Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn

355 360 365

Val Thr Leu Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln

370 375 380

Gly Val Cys Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu

385 390 395 400

Asn Pro Asp Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr

405 410 415

Val Arg Gly Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys

420 425 430

Phe Tyr Cys Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp

435 440 445

Val Lys Asp Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys

450 455 460

Ile Asp Ala Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile

465 470 475 480

Phe Tyr Asn Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Thr Met Phe Ile Val

485 490 495

Ser Ile Leu Phe Leu Ile Ile Ser Ser Val Ala Ser Leu

500 505

<210> 233

<211> 474

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> mature PH20

<400> 233

Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro Phe Leu Trp
1 5 10 15

Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe Asp Glu Pro
20 25 30

Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg Ile Asn Ala
35 40 45

Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr
50 55 60

Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly Gly Ile Pro
65 70 75 80

Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys Lys Asp Ile
85 90 95

Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val Ile Asp Trp
100 105 110

Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
115 120 125

Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn Val Gln Leu
130 135 140

Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe Glu Lys Ala
145 150 155 160

Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg

165 170 175

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

Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile
245 250 255
Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr Arg Ile Val
260 265 270
Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Tyr
275 280 285
Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ile Trp
290 295 300

Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu Leu Leu Asp
305 310 315 320
Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
325 330 335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys
340 345 350
Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Asp
355 360 365

Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr Val Arg Gly
370 375 380
Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys Phe Tyr Cys
385 390 395 400
Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp Val Lys Asp
405 410 415

Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys Ile Asp Ala
420 425 430

Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile Phe Tyr Asn
435 440 445
Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Thr Met Phe Ile Val Ser Ile Leu
450 455 460
Phe Leu Ile Ile Ser Ser Val Ala Ser Leu
465 470

<210> 234
<211> 333
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> cathepsin L allelic variants
<220>
<221> VARIANT
<222> 56
<223> M or V

<220>
<221> VARIANT
<222> 268
<223> D or N
<400> 234
Met Asn Pro Thr Leu Ile Leu Ala Ala Phe Cys Leu Gly Ile Ala Ser
1 5 10 15
Ala Thr Leu Thr Phe Asp His Ser Leu Glu Ala Gln Trp Thr Lys Trp
20 25 30
Lys Ala Met His Asn Arg Leu Tyr Gly Met Asn Glu Glu Gly Trp Arg
35 40 45
Arg Ala Val Trp Glu Lys Asn Met Lys Met Ile Glu Leu His Asn Gln

50 55 60
Glu Tyr Arg Glu Gly Lys His Ser Phe Thr Met Ala Met Asn Ala Phe

65 70 75 80

Gly Asp Met Thr Ser Glu Glu Phe Arg Gln Val Met Asn Gly Phe Gln

85 90 95

Asn Arg Lys Pro Arg Lys Gly Lys Val Phe Gln Glu Pro Leu Phe Tyr

100 105 110

Glu Ala Pro Arg Ser Val Asp Trp Arg Glu Lys Gly Tyr Val Thr Pro

115 120 125

Val Lys Asn Gln Gly Gln Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Ala Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Glu Gly Gln Met Phe Arg Lys Thr Gly Arg Leu Ile Ser

145 150 155 160

Leu Ser Glu Gln Asn Leu Val Asp Cys Ser Gly Pro Gln Gly Asn Glu

165 170 175

Gly Cys Asn Gly Gly Leu Met Asp Tyr Ala Phe Gln Tyr Val Gln Asp

180 185 190

Asn Gly Gly Leu Asp Ser Glu Glu Ser Tyr Pro Tyr Glu Ala Thr Glu

195 200 205

Glu Ser Cys Lys Tyr Asn Pro Lys Tyr Ser Val Ala Asn Asp Thr Gly

210 215 220

Phe Val Asp Ile Pro Lys Gln Glu Lys Ala Leu Met Lys Ala Val Ala

225 230 235 240

Thr Val Gly Pro Ile Ser Val Ala Ile Asp Ala Gly His Glu Ser Phe

245 250 255

Leu Phe Tyr Lys Glu Gly Ile Tyr Phe Glu Pro Asp Cys Ser Ser Glu

260 265 270

Asp Met Asp His Gly Val Leu Val Val Gly Tyr Gly Phe Glu Ser Thr

275 280 285

Glu Ser Asp Asn Asn Lys Tyr Trp Leu Val Lys Asn Ser Trp Gly Glu

290 295 300

Glu Trp Gly Met Gly Gly Tyr Val Lys Met Ala Lys Asp Arg Arg Asn

305 310 315 320

His Cys Gly Ile Ala Ser Ala Ala Ser Tyr Pro Thr Val

325 330

<210> 235

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> 6 x His tag

<400> 235

His His His His His

1 5

<210> 236

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Flag Tag

<400> 236

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

1 5

<210> 237

<211> 450

<212> PRT

<213> Bos taurus

<220>

<223> hyaluronidase

<400> 237

Met Arg Pro Phe Ser Leu Glu Val Ser Leu His Leu Pro Trp Ala Met

1 5 10 15

Ala Ala His Leu Leu Pro Val Cys Thr Leu Phe Leu Asn Leu Leu Ser

20 25 30

Met Thr Gln Gly Ser Arg Asp Pro Val Val Pro Asn Gln Pro Phe Thr

35 40 45

Thr Ile Trp Asn Ala Asn Thr Glu Trp Cys Met Lys Lys His Gly Val

50 55 60

Asp Val Asp Ile Ser Ile Phe Asp Val Val Thr Asn Pro Gly Gln Thr

65 70 75 80

Phe Arg Gly Pro Asn Met Thr Ile Phe Tyr Ser Ser Gln Leu Gly Thr

85 90 95

Tyr Pro Tyr Tyr Thr Ser Ala Gly Glu Pro Val Phe Gly Gly Leu Pro

100 105 110

Gln Asn Ala Ser Leu Asn Ala His Leu Ala Arg Thr Phe Gln Asp Ile

115 120 125

Leu Ala Ala Met Pro Glu Pro Arg Phe Ser Gly Leu Ala Val Ile Asp

130 135 140

Trp Glu Ala Trp Arg Pro Arg Trp Ala Phe Asn Trp Asp Thr Lys Asp

145 150 155 160

Ile Tyr Arg Gln Arg Ser Arg Ala Leu Val Gln Lys Gln His Pro Asp

165 170 175

Trp Leu Ala Pro Arg Val Glu Ala Ala Ala Gln Asp Gln Phe Glu Gly

180 185 190

Ala Ala Glu Glu Trp Met Ala Gly Thr Leu Lys Leu Gly Gln Ala Leu

195 200 205

Arg Pro Gln Gly Leu Trp Gly Phe Tyr Asn Phe Pro Glu Cys Tyr Asn

210 215 220

Tyr Asp Phe Lys Ser Pro Asn Tyr Thr Gly Arg Cys Pro Leu Asn Ile

225 230 235 240

Cys Ala Gln Asn Asp Gln Leu Gly Trp Leu Trp Gly Gln Ser Arg Ala

245 250 255

Leu Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Pro Ala Ala Leu Glu Gly Thr Lys Lys

260 265 270

Thr Gln Met Phe Val Gln His Arg Val Ala Glu Ala Phe Arg Val Ala

275 280 285

Ala Gly Ala Gly Asp Pro Lys Leu Pro Val Leu Pro Tyr Met Gln Leu

290 295 300

Phe Tyr Asp Met Thr Asn His Phe Leu Pro Ala Glu Glu Leu Glu His

305 310 315 320

Ser Leu Gly Glu Ser Ala Ala Gln Gly Ala Ala Gly Val Val Leu Trp

325 330 335

Val Ser Trp Leu Ser Thr Ser Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys

340 345 350

Glu Tyr Val Asp Thr Thr Leu Gly Pro Ser Ile Leu Asn Val Thr Ser

355 360 365

Gly Ala Arg Leu Cys Ser Gln Val Leu Cys Ser Gly His Gly Arg Cys

370 375 380

Ala Arg Arg Pro Ser Tyr Pro Lys Ala Arg Leu Ile Leu Asn Ser Thr

385 390 395 400

Ser Phe Ser Ile Lys Pro Thr Pro Gly Gly Gly Pro Leu Thr Leu Gln

405 410 415

Gly Ala Leu Ser Leu Glu Asp Arg Leu Arg Met Ala Val Glu Phe Glu

420 425 430

Cys Arg Cys Tyr Arg Gly Trp Arg Gly Thr Arg Cys Glu Gln Trp Gly

435 440 445

Met Trp

450

<210> 238

<211> 331

<212> PRT

<213> Vespula vulgaris

<220>

<223> hyaluronidase A

<400> 238

Ser Glu Arg Pro Lys Arg Val Phe Asn Ile Tyr Trp Asn Val Pro Thr

1 5 10 15

Phe Met Cys His Gln Tyr Asp Leu Tyr Phe Asp Glu Val Thr Asn Phe

20 25 30

Asn Ile Lys Arg Asn Ser Lys Asp Asp Phe Gln Gly Asp Lys Ile Ala

35 40 45

Ile Phe Tyr Asp Pro Gly Glu Phe Pro Ala Leu Leu Ser Leu Lys Asp

50 55 60

Gly Lys Tyr Lys Lys Arg Asn Gly Gly Val Pro Gln Glu Gly Asn Ile

65 70 75 80

Thr Ile His Leu Gln Lys Phe Ile Glu Asn Leu Asp Lys Ile Tyr Pro

85 90 95

Asn Arg Asn Phe Ser Gly Ile Gly Val Ile Asp Phe Glu Arg Trp Arg

100 105 110

Pro Ile Phe Arg Gln Asn Trp Gly Asn Met Lys Ile His Lys Asn Phe

115 120 125

Ser Ile Asp Leu Val Arg Asn Glu His Pro Thr Trp Asn Lys Lys Met

130 135 140

Ile Glu Leu Glu Ala Ser Lys Arg Phe Glu Lys Tyr Ala Arg Phe Phe

145 150 155 160

Met Glu Glu Thr Leu Lys Leu Ala Lys Lys Thr Arg Lys Gln Ala Asp

165 170 175

Trp Gly Tyr Tyr Gly Tyr Pro Tyr Cys Phe Asn Met Ser Pro Asn Asn

180 185 190

Leu Val Pro Glu Cys Asp Val Thr Ala Met His Glu Asn Asp Lys Met

195 200 205

Ser Trp Leu Phe Asn Asn Gln Asn Val Leu Leu Pro Ser Val Tyr Val

210 215 220

Arg Gln Glu Leu Thr Pro Asp Gln Arg Ile Gly Leu Val Gln Gly Arg

225 230 235 240

Val Lys Glu Ala Val Arg Ile Ser Asn Asn Leu Lys His Ser Pro Lys

245 250 255

Val Leu Ser Tyr Trp Trp Tyr Val Tyr Gln Asp Glu Thr Asn Thr Phe

260 265 270

Leu Thr Glu Thr Asp Val Lys Lys Thr Phe Gln Glu Ile Val Ile Asn

275 280 285

Gly Gly Asp Gly Ile Ile Ile Trp Gly Ser Ser Ser Asp Val Asn Ser

290 295 300

Leu Ser Lys Cys Lys Arg Leu Gln Asp Tyr Leu Leu Thr Val Leu Gly

305 310 315 320

Pro Ile Ala Ile Asn Val Thr Glu Ala Val Asn

325 330

<210> 239

<211> 340

<212> PRT

<213> Vespula vulgaris

<220>

<223> hyaluronidase B

<400> 239

Asp Arg Thr Ile Trp Pro Lys Lys Gly Phe Ser Ile Tyr Trp Asn Ile

1 5 10 15

Pro Thr His Phe Cys His Asn Phe Gly Val Tyr Phe Lys Glu Leu Lys

20 25 30

Gln Phe Asn Ile Lys Tyr Asn Ser Met Asn Asn Phe Arg Gly Glu Thr

35 40 45

Ile Ser Leu Phe Tyr Asp Pro Gly Asn Phe Pro Ser Met Val Leu Leu

50 55 60

Lys Asn Gly Thr Tyr Glu Ile Arg Asn Glu Gly Val Pro Gln Lys Gly

65 70 75 80

Asn Leu Thr Ile His Leu Glu Gln Phe Thr Lys Glu Leu Asp Glu Ile

85 90 95

Tyr Pro Lys Lys Ile Ala Gly Gly Ile Gly Val Ile His Phe His Asn

100 105 110

Trp Arg Pro Ile Phe Arg Arg Asn Val Asp Asn Leu Lys Ile Asn Lys

115 120 125

Asp Ile Ser Ile Asp Leu Val Arg Lys Glu His Pro Lys Trp Asp Lys

130 135 140

Ser Met Ile Glu Lys Glu Ala Ser Asn Arg Phe Glu Thr Ser Ala Lys
145 150 155 160
Ile Phe Met Glu Lys Thr Leu Lys Leu Ala Lys Glu Ile Arg Lys Lys
165 170 175
Thr Glu Trp Gly Tyr His Gly Tyr Pro His Cys Leu Ser Gly Ser Thr
180 185 190
Asp Lys Pro Ser Phe Asp Cys Asp Ala Leu Ser Met Ser Glu Asn Asp
195 200 205

Lys Met Ser Trp Leu Phe Asn Asn Gln Asn Val Leu Leu Pro Ser Ile
210 215 220
Tyr Leu Lys Asn Val Leu Lys Pro Asp Glu Lys Ile His Leu Val Gln
225 230 235 240
Glu Arg Leu Lys Glu Ala Ile Arg Ile Ser Lys Asn Phe Lys His Leu
245 250 255
Pro Lys Val Leu Pro Tyr Trp Trp Tyr Thr Tyr Gln Asp Lys Glu Ser
260 265 270

Ile Phe Leu Thr Glu Ala Asp Val Lys Asn Thr Phe Lys Glu Ile Leu
275 280 285
Thr Asn Gly Ala Asp Gly Ile Ile Ile Trp Gly Val Ser Tyr Glu Leu
290 295 300
Thr Asp Arg Lys Arg Cys Glu Lys Leu Lys Glu Tyr Leu Met Lys Ile
305 310 315 320
Leu Gly Pro Ile Ala Phe Lys Val Thr Lys Ala Val Lys Glu Asn Thr
325 330 335

Pro Leu Asn Phe
340

<210> 240
<211> 382
<212> PRT
<213> Apis mellifera

<220>

<223> hyaluronidase

<400> 240

Met Ser Arg Pro Leu Val Ile Thr Glu Gly Met Met Ile Gly Val Leu
1 5 10 15

Leu Met Leu Ala Pro Ile Asn Ala Leu Leu Leu Gly Phe Val Gln Ser
20 25 30

Thr Pro Asp Asn Asn Lys Thr Val Arg Glu Phe Asn Val Tyr Trp Asn
35 40 45

Val Pro Thr Phe Met Cys His Lys Tyr Gly Leu Arg Phe Glu Glu Val
50 55 60

Ser Glu Lys Tyr Gly Ile Leu Gln Asn Trp Met Asp Lys Phe Arg Gly
65 70 75 80

Glu Glu Ile Ala Ile Leu Tyr Asp Pro Gly Met Phe Pro Ala Leu Leu
85 90 95

Lys Asp Pro Asn Gly Asn Val Val Ala Arg Asn Gly Gly Val Pro Gln
100 105 110

Leu Gly Asn Leu Thr Lys His Leu Gln Val Phe Arg Asp His Leu Ile
115 120 125

Asn Gln Ile Pro Asp Lys Ser Phe Pro Gly Val Gly Val Ile Asp Phe
130 135 140

Glu Ser Trp Arg Pro Ile Phe Arg Gln Asn Trp Ala Ser Leu Gln Pro
145 150 155 160

Tyr Lys Lys Leu Ser Val Glu Val Val Arg Arg Glu His Pro Phe Trp
165 170 175

Asp Asp Gln Arg Val Glu Gln Glu Ala Lys Arg Arg Phe Glu Lys Tyr
180 185 190

Gly Gln Leu Phe Met Glu Glu Thr Leu Lys Ala Ala Lys Arg Met Arg
195 200 205

Pro Ala Ala Asn Trp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Pro Tyr Cys Tyr Asn Leu
210 215 220

Thr Pro Asn Gln Pro Ser Ala Gln Cys Glu Ala Thr Thr Met Gln Glu

225 230 235 240

Asn Asp Lys Met Ser Trp Leu Phe Glu Ser Glu Asp Val Leu Leu Pro
245 250 255
Ser Val Tyr Leu Arg Trp Asn Leu Thr Ser Gly Glu Arg Val Gly Leu
260 265 270
Val Gly Gly Arg Val Lys Glu Ala Leu Arg Ile Ala Arg Gln Met Thr
275 280 285
Thr Ser Arg Lys Lys Val Leu Pro Tyr Tyr Trp Tyr Lys Tyr Gln Asp
290 295 300

Arg Arg Asp Thr Asp Leu Ser Arg Ala Asp Leu Glu Ala Thr Leu Arg
305 310 315 320
Lys Ile Thr Asp Leu Gly Ala Asp Gly Phe Ile Ile Trp Gly Ser Ser
325 330 335
Asp Asp Ile Asn Thr Lys Ala Lys Cys Leu Gln Phe Arg Glu Tyr Leu
340 345 350
Asn Asn Glu Leu Gly Pro Ala Val Lys Arg Ile Ala Leu Asn Asn Asn
355 360 365

Ala Asn Asp Arg Leu Thr Val Asp Val Ser Val Asp Gln Val
370 375 380

<210> 241
<211> 331
<212> PRT
<213> Dolichovespula maculata
<220>
<223> hyaluronidase
<400> 241

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

35 40 45

Ile Phe Tyr Asp Pro Gly Glu Phe Pro Ala Leu Leu Pro Leu Lys Glu

50 55 60

Gly Asn Tyr Lys Ile Arg Asn Gly Gly Val Pro Gln Glu Gly Asn Ile

65 70 75 80

Thr Ile His Leu Gln Arg Phe Ile Glu Asn Leu Asp Lys Thr Tyr Pro

85 90 95

Asn Arg Asn Phe Asn Gly Ile Gly Val Ile Asp Phe Glu Arg Trp Arg

100 105 110

Pro Ile Phe Arg Gln Asn Trp Gly Asn Met Met Ile His Lys Lys Phe

115 120 125

Ser Ile Asp Leu Val Arg Asn Glu His Pro Phe Trp Asp Lys Lys Met

130 135 140

Ile Glu Leu Glu Ala Ser Lys Arg Phe Glu Lys Tyr Ala Arg Leu Phe

145 150 155 160

Met Glu Glu Thr Leu Lys Leu Ala Lys Lys Thr Arg Lys Gln Ala Asp

165 170 175

Trp Gly Tyr Tyr Gly Tyr Pro Tyr Cys Phe Asn Met Ser Pro Asn Asn

180 185 190

Leu Val Pro Asp Cys Asp Ala Thr Ala Met Leu Glu Asn Asp Lys Met

195 200 205

Ser Trp Leu Phe Asn Asn Gln Asn Val Leu Leu Pro Ser Val Tyr Ile

210 215 220

Arg His Glu Leu Thr Pro Asp Gln Arg Val Gly Leu Val Gln Gly Arg

225 230 235 240

Val Lys Glu Ala Val Arg Ile Ser Asn Asn Leu Lys His Ser Pro Lys

245 250 255

Val Leu Ser Tyr Trp Trp Tyr Val Tyr Gln Asp Asp Thr Asn Thr Phe

260 265 270

Leu Thr Glu Thr Asp Val Lys Lys Thr Phe Gln Glu Ile Ala Ile Asn

275 280 285

Gly Gly Asp Gly Ile Ile Ile Trp Gly Ser Ser Ser Asp Val Asn Ser

290 295 300

Leu Ser Lys Cys Lys Arg Leu Arg Glu Tyr Leu Leu Thr Val Leu Gly

305 310 315 320

Pro Ile Thr Val Asn Val Thr Glu Thr Val Asn

325 330

<210> 242

<211> 367

<212> PRT

<213> Polistes annularis

<220>

<223> hyaluronidase

<400> 242

Tyr Val Ser Leu Ser Pro Asp Ser Val Phe Asn Ile Ile Thr Asp Asp

1 5 10 15

Ile Ser His Gln Ile Leu Ser Arg Ser Asn Cys Glu Arg Ser Lys Arg

20 25 30

Pro Lys Arg Val Phe Ser Ile Tyr Trp Asn Val Pro Thr Phe Met Cys

35 40 45

His Gln Tyr Gly Met Asn Phe Asp Glu Val Thr Asp Phe Asn Ile Lys

50 55 60

His Asn Ser Lys Asp Asn Phe Arg Gly Glu Thr Ile Ser Ile Tyr Tyr

65 70 75 80

Asp Pro Gly Lys Phe Pro Ala Leu Met Pro Leu Lys Asn Gly Asn Tyr

85 90 95

Glu Glu Arg Asn Gly Gly Val Pro Gln Arg Gly Asn Ile Thr Ile His

100 105 110

Leu Gln Gln Phe Asn Glu Asp Leu Asp Lys Met Thr Pro Asp Lys Asn

115 120 125

Phe Gly Gly Ile Gly Val Ile Asp Phe Glu Arg Trp Lys Pro Ile Phe

130 135 140

Arg Gln Asn Trp Gly Asn Thr Glu Ile His Lys Lys Tyr Ser Ile Glu
145 150 155 160
Leu Val Arg Lys Glu His Pro Lys Trp Ser Glu Ser Met Ile Glu Ala
165 170 175
Glu Ala Thr Lys Lys Phe Glu Lys Tyr Ala Arg Tyr Phe Met Glu Glu
180 185 190
Thr Leu Lys Leu Ala Lys Lys Thr Arg Lys Arg Ala Lys Trp Gly Tyr
195 200 205

Tyr Gly Phe Pro Tyr Cys Tyr Asn Val Thr Pro Asn Asn Pro Gly Pro
210 215 220
Asp Cys Asp Ala Lys Ala Thr Ile Glu Asn Asp Arg Leu Ser Trp Met
225 230 235 240
Tyr Asn Asn Gln Glu Ile Leu Phe Pro Ser Val Tyr Val Arg His Glu
245 250 255
Gln Lys Pro Glu Glu Arg Val Tyr Leu Val Gln Gly Arg Ile Lys Glu
260 265 270

Ala Val Arg Ile Ser Asn Asn Leu Glu His Ser Pro Ser Val Leu Ala
275 280 285
Tyr Trp Trp Tyr Val Tyr Gln Asp Lys Met Asp Ile Tyr Leu Ser Glu
290 295 300
Thr Asp Val Glu Lys Thr Phe Gln Glu Ile Val Thr Asn Gly Gly Asp
305 310 315 320
Gly Ile Ile Ile Trp Gly Ser Ser Ser Asp Val Asn Ser Leu Ser Lys
325 330 335

Cys Lys Arg Leu Arg Glu Tyr Leu Leu Asn Thr Leu Gly Pro Phe Ala
340 345 350
Val Asn Val Thr Glu Thr Val Asn Gly Arg Ser Ser Leu Asn Phe
355 360 365
<210> 243
<211> 462
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>

<223> hyaluronidase

<400> 243

Met Leu Gly Leu Thr Gln His Ala Gln Lys Val Trp Arg Met Lys Pro
1 5 10 15

Phe Ser Pro Glu Val Ser Pro Gly Ser Ser Pro Ala Thr Ala Gly His
20 25 30

Leu Leu Arg Ile Ser Thr Leu Phe Leu Thr Leu Leu Glu Leu Ala Gln
35 40 45

Val Cys Arg Gly Ser Val Val Ser Asn Arg Pro Phe Ile Thr Val Trp
50 55 60

Asn Gly Asp Thr His Trp Cys Leu Thr Glu Tyr Gly Val Asp Val Asp
65 70 75 80

Val Ser Val Phe Asp Val Val Ala Asn Lys Glu Gln Ser Phe Gln Gly
85 90 95

Ser Asn Met Thr Ile Phe Tyr Arg Glu Glu Leu Gly Thr Tyr Pro Tyr
100 105 110

Tyr Thr Pro Thr Gly Glu Pro Val Phe Gly Gly Leu Pro Gln Asn Ala
115 120 125

Ser Leu Val Thr His Leu Ala His Thr Phe Gln Asp Ile Lys Ala Ala
130 135 140

Met Pro Glu Pro Asp Phe Ser Gly Leu Ala Val Ile Asp Trp Glu Ala
145 150 155 160

Trp Arg Pro Arg Trp Ala Phe Asn Trp Asp Ser Lys Asp Ile Tyr Arg
165 170 175

Gln Arg Ser Met Glu Leu Val Gln Ala Glu His Pro Asp Trp Pro Glu
180 185 190

Thr Leu Val Glu Ala Ala Ala Lys Asn Gln Phe Gln Glu Ala Ala Glu
195 200 205

Ala Trp Met Ala Gly Thr Leu Gln Leu Gly Gln Val Leu Arg Pro Arg
210 215 220

Gly Leu Trp Gly Tyr Tyr Gly Phe Pro Asp Cys Tyr Asn Asn Asp Phe
225 230 235 240
Leu Ser Leu Asn Tyr Thr Gly Gln Cys Pro Val Phe Val Arg Asp Gln
245 250 255
Asn Asp Gln Leu Gly Trp Leu Trp Asn Gln Ser Tyr Ala Leu Tyr Pro
260 265 270
Ser Ile Tyr Leu Pro Ala Ala Leu Met Gly Thr Gly Lys Ser Gln Met

275 280 285
Tyr Val Arg His Arg Val Gln Glu Ala Leu Arg Val Ala Ile Val Ser
290 295 300
Arg Asp Pro His Val Pro Val Met Pro Tyr Val Gln Ile Phe Tyr Glu
305 310 315 320
Met Thr Asp Tyr Leu Leu Pro Leu Glu Glu Leu Glu His Ser Leu Gly
325 330 335
Glu Ser Ala Ala Gln Gly Val Ala Gly Ala Val Leu Trp Leu Ser Ser

340 345 350
Asp Lys Thr Ser Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys Ala Tyr Met
355 360 365
Asp Ser Thr Leu Gly Pro Phe Ile Val Asn Val Thr Ser Ala Ala Leu
370 375 380
Leu Cys Ser Glu Ala Leu Cys Ser Gly His Gly Arg Cys Val Arg His
385 390 395 400
Pro Ser Tyr Pro Glu Ala Leu Leu Thr Leu Asn Pro Ala Ser Phe Ser

405 410 415
Ile Glu Leu Thr His Asp Gly Arg Pro Pro Ser Leu Lys Gly Thr Leu
420 425 430
Ser Leu Lys Asp Arg Ala Gln Met Ala Met Lys Phe Arg Cys Arg Cys
435 440 445
Tyr Arg Gly Trp Arg Gly Lys Trp Cys Asp Lys Arg Gly Met
450 455 460
<210> 244
<211> 473

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<223> Hyaluronidase 2

<400> 244

```
Met Arg Ala Gly Leu Gly Pro Ile Ile Thr Leu Ala Leu Val Leu Glu
 1               5                  10                  15
Val Ala Trp Ala Gly Glu Leu Lys Pro Thr Ala Pro Pro Ile Phe Thr
            20                  25                  30
Gly Arg Pro Phe Val Val Ala Trp Asn Val Pro Thr Gln Glu Cys Ala
        35                  40                  45
Pro Arg His Lys Val Pro Leu Asp Leu Arg Ala Phe Asp Val Lys Ala
    50                  55                  60

Thr Pro Asn Glu Gly Phe Phe Asn Gln Asn Ile Thr Thr Phe Tyr Tyr
65                  70                  75                  80
Asp Arg Leu Gly Leu Tyr Pro Arg Phe Asp Ala Ala Gly Thr Ser Val
                85                  90                  95
His Gly Gly Val Pro Gln Asn Gly Ser Leu Cys Ala His Leu Pro Met
            100                 105                 110
Leu Lys Glu Ser Val Glu Arg Tyr Ile Gln Thr Gln Glu Pro Gly Gly
        115                 120                 125

Leu Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu Trp Arg Pro Val Trp Val Arg Asn
    130                 135                 140
Trp Gln Glu Lys Asp Val Tyr Arg Gln Ser Ser Arg Gln Leu Val Ala
145                 150                 155                 160
Ser Arg His Pro Asp Trp Pro Ser Asp Arg Val Met Lys Gln Ala Gln
                165                 170                 175
Tyr Glu Phe Glu Phe Ala Ala Arg Gln Phe Met Leu Asn Thr Leu Arg
            180                 185                 190

Tyr Val Lys Ala Val Arg Pro Gln His Leu Trp Gly Phe Tyr Leu Phe
        195                 200                 205
```

Pro Asp Cys Tyr Asn His Asp Tyr Val Gln Asn Trp Glu Ser Tyr Thr
210 215 220
Gly Arg Cys Pro Asp Val Glu Val Ala Arg Asn Asp Gln Leu Ala Trp
225 230 235 240
Leu Trp Ala Glu Ser Thr Ala Leu Phe Pro Ser Val Tyr Leu Asp Glu
245 250 255

Thr Leu Ala Ser Ser Val His Ser Arg Asn Phe Val Ser Phe Arg Val
260 265 270
Arg Glu Ala Leu Arg Val Ala His Thr His His Ala Asn His Ala Leu
275 280 285
Pro Val Tyr Val Phe Thr Arg Pro Thr Tyr Thr Arg Gly Leu Thr Gly
290 295 300
Leu Ser Gln Val Asp Leu Ile Ser Thr Ile Gly Glu Ser Ala Ala Leu
305 310 315 320

Gly Ser Ala Gly Val Ile Phe Trp Gly Asp Ser Glu Asp Ala Ser Ser
325 330 335
Met Glu Thr Cys Gln Tyr Leu Lys Asn Tyr Leu Thr Gln Leu Leu Val
340 345 350
Pro Tyr Ile Val Asn Val Ser Trp Ala Thr Gln Tyr Cys Ser Trp Thr
355 360 365
Gln Cys His Gly His Gly Arg Cys Val Arg Arg Asn Pro Ser Ala Asn
370 375 380

Thr Phe Leu His Leu Asn Ala Ser Ser Phe Arg Leu Val Pro Gly His
385 390 395 400
Thr Pro Ser Glu Pro Gln Leu Arg Pro Glu Gly Gln Leu Ser Glu Ala
405 410 415
Asp Leu Asn Tyr Leu Gln Lys His Phe Arg Cys Gln Cys Tyr Leu Gly
420 425 430
Trp Gly Gly Glu Gln Cys Gln Arg Asn Tyr Lys Gly Ala Ala Gly Asn
435 440 445

Ala Ser Arg Ala Trp Ala Gly Ser His Leu Thr Ser Leu Leu Gly Leu

450 455 460

Val Ala Val Ala Leu Thr Trp Thr Leu

465 470

<210> 245

<211> 412

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<223> hyalurinidase 3

<400> 245

Met Ile Met His Leu Gly Leu Met Met Val Val Gly Leu Thr Leu Cys

1 5 10 15

Leu Met His Gly Gln Ala Leu Leu Gln Val Pro Glu His Pro Phe Ser

20 25 30

Val Val Trp Asn Val Pro Ser Ala Arg Cys Lys Ala His Phe Gly Val

35 40 45

His Leu Pro Leu Asp Ala Leu Gly Ile Val Ala Asn His Gly Gln His

50 55 60

Phe His Gly Gln Asn Ile Ser Ile Phe Tyr Lys Asn Gln Phe Gly Leu

65 70 75 80

Tyr Pro Tyr Phe Gly Pro Arg Gly Thr Ala His Asn Gly Gly Ile Pro

85 90 95

Gln Ala Val Ser Leu Asp His His Leu Ala Arg Ala Ala His Gln Ile

100 105 110

Leu His Ser Leu Gly Ser Ser Phe Ala Gly Leu Ala Val Leu Asp Trp

115 120 125

Glu Glu Trp Tyr Pro Leu Trp Ala Gly Asn Trp Gly Pro His Arg Gln

130 135 140

Val Tyr Leu Ala Ala Ser Trp Val Trp Thr Gln Gln Met Phe Pro Gly

145 150 155 160

Leu Asp Pro Gln Glu Gln Leu His Lys Ala His Thr Ser Phe Glu Gln

165 170 175

Ala Ala Arg Ala Leu Met Glu Tyr Thr Leu Gln Leu Gly Arg Thr Leu
180 185 190

Arg Pro Ser Gly Leu Trp Gly Phe Tyr Arg Tyr Pro Ala Cys Gly Asn
195 200 205

Gly Trp His Lys Met Ala Ser Asn Tyr Thr Gly His Cys His Ala Ala
210 215 220

Ile Thr Thr Gln Asn Thr Gln Leu Arg Trp Leu Trp Ala Ala Ser Ser
225 230 235 240

Ala Leu Phe Pro Ser Ile Tyr Leu Pro Pro Arg Leu Pro Leu Ala Tyr
245 250 255

Arg Gln Ala Phe Val Arg His Arg Leu Glu Glu Ala Phe Arg Val Ala
260 265 270

Leu Leu Glu His Ser His Pro Leu Pro Val Leu Ala Tyr Ser Arg Leu
275 280 285

Thr His Arg Ser Ser Gly Arg Phe Leu Ser Leu Asp Asp Leu Met Gln
290 295 300

Thr Ile Gly Val Ser Ala Ala Leu Gly Thr Ala Gly Val Val Leu Trp
305 310 315 320

Gly Asp Leu Ser Phe Ser Ser Ser Glu Glu Lys Cys Trp Arg Leu His
325 330 335

Asp Tyr Leu Val Gly Thr Leu Gly Pro Tyr Val Ile Asn Val Thr Lys
340 345 350

Ala Asp Met Ala Cys Ser His Gln Arg Cys His Gly His Gly Arg Cys
355 360 365

Ala Arg Lys Asp Pro Gly Gln Met Glu Ala Phe Leu His Leu Gln Pro
370 375 380

Asp Asp Ser Leu Gly Ala Trp Asn Ser Phe Arg Cys His Cys Tyr Ser
385 390 395 400

Gly Trp Ala Gly Pro Thr Cys Leu Glu Pro Lys Pro
405 410

<210> 246

<211

> 435

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<220>

<223> hyalauronidase

<400> 246

Met Ala Ala His Leu Leu Pro Ile Cys Thr Leu Phe Leu Asn Leu Leu
1 5 10 15

Ser Val Ala Gln Gly Ser Arg Asp Pro Val Val Leu Asn Arg Pro Phe
20 25 30

Thr Thr Ile Trp Asn Ala Asn Thr Gln Trp Cys Leu Lys Arg His Gly
35 40 45

Val Asp Val Asp Val Ser Val Phe Glu Val Val Val Asn Pro Gly Gln

50 55 60

Thr Phe Arg Gly Pro Asn Met Thr Ile Phe Tyr Ser Ser Gln Leu Gly
65 70 75 80

Thr Tyr Pro Tyr Tyr Thr Ser Ala Gly Glu Pro Val Phe Gly Gly Leu
85 90 95

Pro Gln Asn Ala Ser Leu Asp Val His Leu Asn Arg Thr Phe Lys Asp
100 105 110

Ile Leu Ala Ala Met Pro Glu Ser Asn Phe Ser Gly Leu Ala Val Ile

115 120 125

Asp Trp Glu Ala Trp Arg Pro Arg Trp Ala Phe Asn Trp Asp Ala Lys
130 135 140

Asp Ile Tyr Arg Gln Arg Ser Arg Ala Leu Val Gln Lys Gln His Pro
145 150 155 160

Asp Trp Pro Ala Pro Trp Val Glu Ala Ala Ala Gln Asp Gln Phe Gln
165 170 175

Glu Ala Ala Gln Thr Trp Met Ala Gly Thr Leu Lys Leu Gly Gln Thr

180 185 190

Leu Arg Pro His Gly Leu Trp Gly Phe Tyr Gly Phe Pro Asp Cys Tyr
195 200 205

Asn Tyr Asp Phe Gln Ser Ser Asn Tyr Thr Gly Gln Cys Pro Pro Gly
210 215 220
Val Ser Ala Gln Asn Asp Gln Leu Gly Trp Leu Trp Gly Gln Ser Arg
225 230 235 240
Ala Leu Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Pro Ser Ala Leu Glu Gly Thr Asn

245 250 255
Lys Thr Gln Leu Tyr Val Gln His Arg Val Asn Glu Ala Phe Arg Val
260 265 270
Ala Ala Ala Ala Gly Asp Pro Asn Leu Pro Val Leu Pro Tyr Ala Gln
275 280 285
Ile Phe His Asp Met Thr Asn Arg Leu Leu Ser Arg Glu Glu Leu Glu
290 295 300
His Ser Leu Gly Glu Ser Ala Ala Gln Gly Ala Ala Gly Val Val Leu

305 310 315 320
Trp Val Ser Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ser Ile
325 330 335
Lys Glu Tyr Val Asp Thr Thr Leu Gly Pro Phe Ile Leu Asn Val Thr
340 345 350
Ser Gly Ala Leu Leu Cys Ser Gln Ala Val Cys Ser Gly His Gly Arg
355 360 365
Cys Val Arg Arg Pro Ser His Thr Glu Ala Leu Pro Ile Leu Asn Pro

370 375 380
Ser Ser Phe Ser Ile Lys Pro Thr Pro Gly Gly Gly Pro Leu Thr Leu
385 390 395 400
Gln Gly Ala Leu Ser Leu Lys Asp Arg Val Gln Met Ala Glu Glu Phe
405 410 415
Gln Cys Arg Cys Tyr Pro Gly Trp Arg Gly Thr Trp Cys Glu Gln Gln
420 425 430
Gly Thr Arg
435

<210> 247

<211> 419

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<220>

<223> hyaluronidase 3

<400> 247

```
Met Thr Met Gln Leu Gly Leu Ala Leu Val Leu Gly Val Ala Met Cys
 1               5                  10                  15
Leu Gly Cys Gly Gln Pro Leu Leu Arg Ala Pro Glu Arg Pro Phe Cys
            20                  25                  30
Val Leu Trp Asn Val Pro Ser Ala Arg Cys Lys Ala Arg Phe Gly Val
        35                  40                  45
His Leu Pro Leu Glu Ala Leu Gly Ile Thr Ala Asn His Gly Gln Arg

    50                  55                  60
Phe His Gly Gln Asn Ile Thr Ile Phe Tyr Lys Ser Gln Leu Gly Leu
65                  70                  75                  80
Tyr Pro Tyr Phe Gly Pro Arg Gly Thr Ala His Asn Gly Gly Ile Pro
                85                  90                  95
Gln Ala Val Ser Leu Asp His His Leu Ala Arg Ala Ala Tyr Gln Ile
            100                 105                 110
His Arg Ser Leu Arg Pro Gly Phe Thr Gly Leu Ala Val Leu Asp Trp

        115                 120                 125
Glu Glu Trp Cys Pro Leu Trp Ala Gly Asn Trp Gly Arg Arg Gln Ala
    130                 135                 140
Tyr Gln Ala Ala Ser Cys Ala Trp Ala Gln Arg Val Tyr Pro Asn Leu
145                 150                 155                 160
Asp Pro Gln Glu Gln Leu Cys Lys Ala Arg Ala Gly Phe Glu Glu Ala
                165                 170                 175
Ala Arg Ala Leu Met Glu Asp Thr Leu Arg Leu Gly Arg Met Leu Arg

            180                 185                 190
Pro His Gly Leu Trp Gly Phe Tyr His Tyr Pro Ala Cys Gly Asn Gly
```

195 200 205

Trp His Gly Thr Ala Ser Asn Tyr Thr Gly His Cys His Ala Ala Ala

210 215 220

Leu Ala Arg Asn Thr Gln Leu Tyr Trp Leu Trp Ala Ala Ser Ser Ala

225 230 235 240

Leu Phe Pro Ser Ile Tyr Leu Pro Pro Gly Leu Pro Pro Ala Tyr His

245 250 255

Gln Ala Phe Val Arg Tyr Arg Leu Glu Glu Ala Phe Arg Val Ala Leu

260 265 270

Val Gly His Pro His Pro Leu Pro Val Leu Ala Tyr Ala Arg Leu Thr

275 280 285

His Arg Asn Ser Gly Arg Phe Leu Ser Gln Asp Glu Leu Val Gln Thr

290 295 300

Ile Gly Val Ser Ala Ala Leu Gly Ala Ser Gly Val Val Leu Trp Gly

305 310 315 320

Asp Leu Ser Phe Ser Ser Ser Glu Glu Glu Cys Trp His Leu Arg Gly

325 330 335

Tyr Leu Val Gly Thr Leu Gly Pro Tyr Val Ile Asn Val Thr Arg Ala

340 345 350

Ala Met Ala Cys Ser His Gln Arg Cys His Gly His Gly Arg Cys Ala

355 360 365

Trp Gln Asp Pro Gly Gln Leu Lys Val Phe Leu His Leu His Pro Gly

370 375 380

Gly Ser Pro Gly Ala Trp Glu Ser Phe Ser Cys Arg Cys Tyr Trp Gly

385 390 395 400

Trp Ala Gly Pro Thr Cys Gln Glu Pro Arg Pro Glu Leu Gly Pro Glu

405 410 415

Glu Ala Thr

<210> 248

<211> 449

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220>

<223> hyaluronidase 1

<400> 248

Met Lys Pro Phe Ser Pro Glu Val Ser Pro Asp Pro Cys Pro Ala Thr

1 5 10 15

Ala Ala His Leu Leu Arg Thr Tyr Thr Leu Phe Leu Thr Leu Leu Glu

20 25 30

Leu Ala Gln Gly Cys Arg Gly Ser Met Val Ser Asn Arg Pro Phe Ile

35 40 45

Thr Val Trp Asn Ala Asp Thr His Trp Cys Leu Lys Asp His Gly Val

50 55 60

Asp Val Asp Val Ser Val Phe Asp Val Val Ala Asn Lys Glu Gln Asn

65 70 75 80

Phe Gln Gly Pro Asn Met Thr Ile Phe Tyr Arg Glu Glu Leu Gly Thr

85 90 95

Tyr Pro Tyr Tyr Thr Pro Thr Gly Glu Pro Val Phe Gly Gly Leu Pro

100 105 110

Gln Asn Ala Ser Leu Val Thr His Leu Ala His Ala Phe Gln Asp Ile

115 120 125

Lys Ala Ala Met Pro Glu Pro Asp Phe Ser Gly Leu Ala Val Ile Asp

130 135 140

Trp Glu Ala Trp Arg Pro Arg Trp Ala Phe Asn Trp Asp Ser Lys Asp

145 150 155 160

Ile Tyr Gln Gln Arg Ser Met Glu Leu Val Arg Ala Glu His Pro Asp

165 170 175

Trp Pro Glu Thr Leu Val Glu Ala Glu Ala Gln Gly Gln Phe Gln Glu

180 185 190

Ala Ala Glu Ala Trp Met Ala Gly Thr Leu Gln Leu Gly Gln Val Leu

195 200 205

Arg Pro Arg Gly Leu Trp Gly Tyr Tyr Gly Phe Pro Asp Cys Tyr Asn

210 215 220

Tyr Asp Phe Leu Ser Pro Asn Tyr Thr Gly Gln Cys Ser Leu Ser Ile

225 230 235 240

His Asp Gln Asn Asp Gln Leu Gly Trp Leu Trp Asn Gln Ser Tyr Ala

245 250 255

Leu Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Pro Ala Ala Leu Met Gly Thr Gly Lys

260 265 270

Ser Gln Met Tyr Val Arg Tyr Arg Val Gln Glu Ala Phe Arg Leu Ala

275 280 285

Leu Val Ser Arg Asp Pro His Val Pro Ile Met Pro Tyr Val Gln Ile

290 295 300

Phe Tyr Glu Lys Thr Asp Tyr Leu Leu Pro Leu Glu Glu Leu Glu His

305 310 315 320

Ser Leu Gly Glu Ser Ala Ala Gln Gly Ala Ala Gly Ala Val Leu Trp

325 330 335

Ile Ser Ser Glu Lys Thr Ser Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile Lys

340 345 350

Ala Tyr Met Asp Ser Thr Leu Gly Pro Phe Ile Leu Asn Val Thr Ser

355 360 365

Ala Ala Leu Leu Cys Ser Glu Ala Leu Cys Ser Gly Arg Gly Arg Cys

370 375 380

Val Arg His Pro Ser Tyr Pro Glu Ala Leu Leu Thr Leu Ser Pro Ala

385 390 395 400

Ser Phe Ser Ile Glu Pro Thr His Asp Gly Arg Pro Leu Ser Leu Lys

405 410 415

Gly Thr Leu Ser Leu Lys Asp Arg Ala Gln Met Ala Met Lys Phe Lys

420 425 430

Cys Arg Cys Tyr Arg Gly Trp Ser Gly Glu Trp Cys Lys Lys Gln Asp

435 440 445

Met

<210> 249

<211> 473

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220>

<223> hyaluronidase 2

<400> 249

```
Met Arg Ala Gly Leu Gly Pro Ile Ile Thr Leu Ala Leu Val Leu Glu
 1               5                  10                  15
Val Ala Trp Ala Ser Glu Leu Lys Pro Thr Ala Pro Pro Ile Phe Thr
            20                  25                  30
Gly Arg Pro Phe Val Val Ala Trp Asn Val Pro Thr Gln Glu Cys Ala
        35                  40                  45
Pro Arg His Lys Val Pro Leu Asp Leu Arg Ala Phe Asp Val Glu Ala

    50                  55                  60
Thr Pro Asn Glu Gly Phe Phe Asn Gln Asn Ile Thr Thr Phe Tyr Tyr
65                  70                  75                  80
Asp Arg Leu Gly Leu Tyr Pro Arg Phe Asp Ala Ala Gly Met Ser Val
                85                  90                  95
His Gly Gly Val Pro Gln Asn Gly Ser Leu Cys Ala His Leu Pro Met
            100                 105                 110
Leu Lys Glu Ala Val Glu Arg Tyr Ile Gln Thr Gln Glu Pro Ala Gly

        115                 120                 125
Leu Ala Val Ile Asp Trp Glu Glu Trp Arg Pro Val Trp Val Arg Asn
    130                 135                 140
Trp Gln Glu Lys Asp Val Tyr Arg Gln Ser Ser Arg Gln Leu Val Ala
145                 150                 155                 160
Ser Arg His Pro Asp Trp Pro Ser Asp Arg Ile Val Lys Gln Ala Gln
                165                 170                 175
Tyr Glu Phe Glu Phe Ala Ala Arg Gln Phe Met Leu Asn Thr Leu Arg

            180                 185                 190
Tyr Val Lys Ala Val Arg Pro Gln His Leu Trp Gly Phe Tyr Leu Phe
```

195 200 205

Pro Asp Cys Tyr Asn His Asp Tyr Val Gln Asn Trp Asp Ser Tyr Thr

210 215 220

Gly Arg Cys Pro Asp Val Glu Val Ala Gln Asn Asp Gln Leu Ala Trp

225 230 235 240

Leu Trp Ala Glu Asn Thr Ala Leu Phe Pro Ser Val Tyr Leu Asp Lys

245 250 255

Thr Leu Ala Ser Ser Lys His Ser Arg Asn Phe Val Ser Phe Arg Val

260 265 270

Gln Glu Ala Leu Arg Val Ala His Thr His His Ala Asn His Ala Leu

275 280 285

Pro Val Tyr Val Phe Thr Arg Pro Thr Tyr Thr Arg Arg Leu Thr Glu

290 295 300

Leu Asn Gln Met Asp Leu Ile Ser Thr Ile Gly Glu Ser Ala Ala Leu

305 310 315 320

Gly Ser Ala Gly Val Ile Phe Trp Gly Asp Ser Val Tyr Ala Ser Ser

325 330 335

Met Glu Asn Cys Gln Asn Leu Lys Lys Tyr Leu Thr Gln Thr Leu Val

340 345 350

Pro Tyr Ile Val Asn Val Ser Trp Ala Thr Gln Tyr Cys Ser Trp Thr

355 360 365

Gln Cys His Gly His Gly Arg Cys Val Arg Arg Asn Pro Ser Ala Ser

370 375 380

Thr Phe Leu His Leu Ser Pro Ser Ser Phe Arg Leu Val Pro Gly Arg

385 390 395 400

Thr Pro Ser Glu Pro Gln Leu Arg Pro Glu Gly Glu Leu Ser Glu Asp

405 410 415

Asp Leu Ser Tyr Leu Gln Met His Phe Arg Cys His Cys Tyr Leu Gly

420 425 430

Trp Gly Gly Glu Gln Cys Gln Trp Asn His Lys Arg Ala Ala Gly Asp

435 440 445

Ala Ser Arg Ala Trp Ala Gly Ala His Leu Ala Ser Leu Leu Gly Leu
450 455 460

Val Ala Met Thr Leu Thr Trp Thr Leu
465 470

<210> 250

<211> 412

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220>

<223> hyaluronidase 3

<400> 250

Met Ile Thr Gln Leu Gly Leu Thr Leu Val Val Gly Leu Thr Leu Cys
1 5 10 15

Leu Val His Val Gln Ala Leu Leu Gln Val Pro Glu Phe Pro Phe Ser
20 25 30

Val Leu Trp Asn Val Pro Ser Ala Arg Cys Lys Thr Arg Phe Gly Val
35 40 45

His Leu Pro Leu Asp Ala Leu Gly Ile Ile Ala Asn His Gly Gln Arg
50 55 60

Phe His Gly Gln Asn Ile Thr Ile Phe Tyr Lys Asn Gln Phe Gly Leu
65 70 75 80

Tyr Pro Tyr Phe Gly Pro Arg Gly Thr Ala His Asn Gly Gly Ile Pro
85 90 95

Gln Ala Val Ser Leu Asp His His Leu Ala Gln Ala Ala His Gln Ile
100 105 110

Leu His Asn Leu Gly Ser Ser Phe Ala Gly Leu Ala Val Leu Asp Trp
115 120 125

Glu Glu Trp Tyr Pro Leu Trp Ala Gly Asn Trp Gly Thr His Arg Gln
130 135 140

Val Tyr Gln Ala Ala Ser Trp Ala Trp Ala Gln Gln Met Phe Pro Asp
145 150 155 160

Leu Asn Pro Gln Glu Gln Leu His Lys Ala Gln Thr Gly Phe Glu Gln

165 170 175

Ala Ala Arg Ala Leu Met Glu His Thr Leu Arg Leu Gly Gln Met Leu

180 185 190

Arg Pro His Gly Leu Trp Gly Phe Tyr Arg Tyr Pro Val Cys Gly Asn

195 200 205

Gly Trp His Asn Met Ala Ser Asn Tyr Thr Gly His Cys His Pro Ala

210 215 220

Ile Ile Thr Arg Asn Thr Gln Leu Arg Trp Leu Trp Ala Ala Ser Ser

225 230 235 240

Ala Leu Phe Pro Ser Ile Tyr Leu Pro Pro Arg Leu Pro Pro Ala Tyr

245 250 255

His Gln Thr Phe Val Arg His Arg Leu Glu Glu Ala Phe Arg Val Ala

260 265 270

Leu Thr Gly His Ala His Pro Leu Pro Val Leu Ala Tyr Val Arg Leu

275 280 285

Thr His Arg Ser Ser Gly Arg Phe Leu Ser Leu Asp Asp Leu Met Gln

290 295 300

Thr Ile Gly Val Ser Ala Ala Leu Gly Ala Ala Gly Val Val Leu Trp

305 310 315 320

Gly Asp Leu Ser Val Ser Ser Ser Glu Glu Glu Cys Trp Arg Leu His

325 330 335

Asp Tyr Leu Val Gly Thr Leu Gly Pro Tyr Val Ile Asn Val Thr Lys

340 345 350

Ala Ala Thr Ala Cys Ser His Gln Arg Cys His Gly His Gly Arg Cys

355 360 365

Ser Trp Lys Asp Pro Gly Gln Met Glu Ala Phe Leu His Leu Gln Pro

370 375 380

Asp Asp Asn Leu Gly Ala Trp Lys Ser Phe Arg Cys Arg Cys Tyr Leu

385 390 395 400

Gly Trp Ser Gly Pro Thr Cys Leu Glu Pro Lys Pro

405 410

<210> 251

<211> 545

<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220>

<223> PH20

<400> 251

Met Gly Val Leu Lys Phe Lys His Ile Phe Phe Gly Ser Ala Val Glu
1 5 10 15

Leu Ser Gly Val Phe Gln Ile Val Phe Ile Phe Leu Leu Ile Pro Cys
20 25 30

Cys Leu Thr Ala Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro
35 40 45

Phe Leu Trp Ala Trp Asn Ala Pro Thr Glu Phe Cys Leu Gly Lys Ser
50 55 60

Gly Glu Pro Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Leu Phe Gly Ser Pro Arg
65 70 75 80

Lys Asn Lys Thr Gly Gln Gly Ile Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu
85 90 95

Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ile Asp Pro His Thr Gly Ala Ile Val His Gly
100 105 110

Arg Ile Pro Gln Leu Gly Pro Leu Gln Gln His Leu Thr Lys Leu Arg
115 120 125

Gln Glu Ile Leu Tyr Tyr Met Pro Lys Asp Asn Val Gly Leu Ala Val
130 135 140

Ile Asp Trp Glu Glu Trp Leu Pro Thr Trp Leu Arg Asn Trp Lys Pro
145 150 155 160

Lys Asp Ile Tyr Arg Ile Lys Ser Ile Glu Leu Val Lys Ser Gln His
165 170 175

Pro Gln Tyr Asn His Ser Tyr Ala Thr Glu Lys Ala Lys Arg Asp Phe
180 185 190

Glu Lys Ala Gly Lys Asp Phe Met Glu Glu Thr Leu Lys Leu Gly Arg

195 200 205

Leu Leu Arg Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys

210 215 220

Tyr Asn His His Tyr Asp Lys Pro Asn Leu Tyr Lys Gly Ser Cys Phe

225 230 235 240

Asp Ile Glu Lys Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Lys Glu

245 250 255

Ser Thr Ala Leu Phe Pro Ser Val Tyr Leu Thr Ser Arg Ala Arg Ser

260 265 270

Ala Thr Ala Leu Ser Lys Leu Tyr Val Val Arg Asn Arg Val His Glu

275 280 285

Ala Ile Arg Val Ser Lys Ile Pro Asp Asp Lys Ser Pro Leu Pro Asn

290 295 300

Phe Val Tyr Thr Arg Leu Val Phe Thr Asp Gln Ile Phe Gln Phe Leu

305 310 315 320

Ser His His Asp Leu Val Tyr Thr Ile Gly Glu Ile Val Ala Leu Gly

325 330 335

Ala Ser Gly Ile Val Val Trp Gly Ser Gln Ser Leu Ala Arg Ser Met

340 345 350

Lys Ser Cys Leu His Leu Asp Asn Tyr Met Lys Thr Ile Leu Asn Pro

355 360 365

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

370 375 380

Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys Thr Arg Lys Asn Trp Asn Pro Asn Asp

385 390 395 400

Tyr Leu His Leu Asn Pro Gly Asn Phe Ala Ile Gln Leu Gly Ser Asn

405 410 415

Gly Thr Tyr Lys Val Asp Gly Lys Pro Thr Leu Thr Asp Leu Glu Gln

420 425 430

Phe Ser Lys Asn Phe Gln Cys Ser Cys Tyr Thr Asn Leu Asn Cys Lys

435 440 445

Glu Arg Thr Asp Met Asn Asn Val Arg Thr Val Asn Val Cys Ala Val
450 455 460
Glu Asn Val Cys Ile Asp Thr Asn Val Gly Pro Gln Ala Val Thr Tyr
465 470 475 480
Ala Pro Lys Glu Lys Lys Asp Val Ala His Ile Leu Ser Asn Thr Thr

485 490 495
Ser Ile Asn Ser Ser Thr Thr Met Ser Leu Pro Phe Pro Arg Lys His
500 505 510
Val Ser Gly Cys Leu Leu Val Leu Cys Met Tyr Ser Gln Tyr Leu Asn
515 520 525
Ile Cys Tyr Arg Leu Val Ala Ile Gly Ile Gln His Gly Tyr Tyr Leu
530 535 540
Lys
545

<210> 252
<211> 476
<212> PRT

<213> Ovis aries
<220>
<223> hyaluronidase 2
<400> 252
Met Trp Thr Gly Leu Gly Pro Ala Val Thr Leu Ala Leu Val Leu Val
1 5 10 15
Val Ala Trp Ala Thr Glu Leu Lys Pro Thr Ala Pro Pro Ile Phe Thr
20 25 30
Gly Arg Pro Phe Val Val Ala Trp Asp Val Pro Thr Gln Asp Cys Gly
35 40 45
Pro Arg His Lys Met Pro Leu Asp Pro Lys Asp Met Lys Ala Phe Asp

50 55 60
Val Gln Ala Ser Pro Asn Glu Gly Phe Val Asn Gln Asn Ile Thr Ile
65 70 75 80
Phe Tyr Arg Asp Arg Leu Gly Met Tyr Pro His Phe Asn Ser Val Gly

85 90 95

Arg Ser Val His Gly Gly Val Pro Gln Asn Gly Ser Leu Trp Val His

100 105 110

Leu Glu Met Leu Lys Gly His Val Glu His Tyr Ile Arg Thr Gln Glu

115 120 125

Pro Ala Gly Leu Ala Val Ile Asp Trp Glu Asp Trp Arg Pro Val Trp

130 135 140

Val Arg Asn Trp Gln Asp Lys Asp Val Tyr Arg Arg Leu Ser Arg Gln

145 150 155 160

Leu Val Ala Ser His His Pro Asp Trp Pro Pro Glu Arg Ile Val Lys

165 170 175

Glu Ala Gln Tyr Glu Phe Glu Phe Ala Ala Arg Gln Phe Met Leu Glu

180 185 190

Thr Leu Arg Phe Val Lys Ala Phe Arg Pro Arg His Leu Trp Gly Phe

195 200 205

Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His Asp Tyr Val Gln Asn Trp Glu

210 215 220

Thr Tyr Thr Gly Arg Cys Pro Asp Val Glu Val Ser Arg Asn Asp Gln

225 230 235 240

Leu Ser Trp Leu Trp Ala Glu Ser Thr Ala Leu Phe Pro Ser Val Tyr

245 250 255

Leu Glu Glu Thr Leu Ala Ser Ser Thr His Gly Arg Asn Phe Val Ser

260 265 270

Phe Arg Val Gln Glu Ala Leu Arg Val Ala Asp Val His His Ala Asn

275 280 285

His Ala Leu Pro Val Tyr Val Phe Thr Arg Pro Thr Tyr Ser Arg Gly

290 295 300

Leu Thr Gly Leu Ser Glu Met Asp Leu Ile Ser Thr Ile Gly Glu Ser

305 310 315 320

Ala Ala Leu Gly Ala Ala Gly Val Ile Leu Trp Gly Asp Ala Gly Phe

325 330 335

Thr Thr Ser Asn Glu Thr Cys Arg Arg Leu Lys Asp Tyr Leu Thr Arg
340 345 350
Ser Leu Val Pro Tyr Val Val Asn Val Ser Trp Ala Ala Gln Tyr Cys
355 360 365
Ser Trp Ala Gln Cys His Gly His Gly Arg Cys Val Arg Arg Asp Pro

370 375 380
Asn Ala His Thr Phe Leu His Leu Ser Ala Ser Ser Phe Arg Leu Val
385 390 395 400
Pro Ser His Ala Pro Asp Glu Pro Arg Leu Arg Pro Glu Gly Glu Leu
405 410 415
Ser Trp Ala Asp Arg Asn His Leu Gln Thr His Phe Arg Cys Gln Cys
420 425 430
Tyr Leu Gly Trp Gly Gly Glu Gln Cys Gln Trp Asp Arg Arg Arg Ala

435 440 445
Ala Gly Gly Ala Ser Gly Ala Trp Ala Gly Ser His Leu Thr Gly Leu
450 455 460
Leu Ala Val Ala Val Leu Ala Phe Thr Trp Thr Ser
465 470 475
<210> 253
<211> 414
<212> PRT
<213> Pongo pygmaeus
<220>
<223> hyaluronidase 3
<400> 253
Met Thr Thr Arg Leu Gly Pro Ala Leu Val Leu Gly Val Ala Leu Cys
1 5 10 15

Leu Gly Cys Gly Gln Pro Leu Pro Gln Val Pro Glu Arg Pro Phe Ser
20 25 30
Val Leu Trp Asn Val Pro Ser Ala His Cys Lys Ser Arg Phe Gly Val
35 40 45
His Leu Pro Leu Asn Ala Leu Gly Ile Ile Ala Asn Arg Gly Gln His

50 55 60

Phe His Gly Gln Asn Met Thr Ile Phe Tyr Lys Asn Gln Leu Gly Leu
65 70 75 80

Tyr Pro Tyr Phe Gly Pro Lys Gly Thr Ala His Asn Gly Gly Ile Pro
85 90 95

Gln Ala Leu Pro Leu Asp Arg His Leu Ala Leu Ala Ala Tyr Gln Ile
100 105 110

His His Ser Leu Arg Pro Gly Phe Ala Gly Pro Ala Val Leu Asp Trp
115 120 125

Glu Glu Trp Cys Pro Leu Trp Ala Gly Asn Trp Gly Arg Arg Arg Ala
130 135 140

Tyr Gln Ala Ala Ser Trp Ala Trp Ala Gln Gln Val Phe Pro Asp Leu
145 150 155 160

Asp Pro Gln Glu Gln Leu Tyr Lys Ala Tyr Thr Gly Phe Glu Gln Ala
165 170 175

Ala Arg Ala Leu Met Glu Asp Thr Leu Arg Val Ala Gln Ala Leu Arg
180 185 190

Pro His Gly Leu Trp Gly Phe Tyr His Tyr Pro Ala Cys Gly Asn Gly
195 200 205

Trp His Ser Met Ala Ser Asn Tyr Thr Gly Arg Cys His Ala Ala Thr
210 215 220

Leu Ala Arg Asn Thr Gln Leu His Trp Leu Trp Ala Ala Ser Ser Ala
225 230 235 240

Leu Phe Pro Ser Ile Tyr Leu Pro Pro Arg Leu Pro Pro Ala His His
245 250 255

Gln Ala Phe Val Arg His Arg Leu Glu Glu Ala Phe Arg Val Ala Leu
260 265 270

Val Gly His Leu Pro Val Leu Ala Tyr Val Arg Leu Thr His Arg Arg
275 280 285

Ser Gly Arg Phe Leu Ser Gln Asp Asp Leu Val Gln Thr Ile Gly Val
290 295 300

Ser Ala Ala Leu Gly Ala Ala Gly Val Val Leu Trp Gly Asp Leu Ser
305 310 315 320
Leu Ser Ser Ser Glu Glu Glu Cys Trp His Leu His Asp Tyr Leu Val
325 330 335

Asp Thr Leu Gly Pro Tyr Gly Ile Asn Val Thr Arg Ala Ala Met Ala
340 345 350
Cys Ser His Gln Arg Cys His Gly His Gly Arg Cys Ala Arg Arg Asp
355 360 365
Pro Gly Gln Met Glu Ala Phe Leu His Leu Trp Pro Asp Gly Ser Leu
370 375 380
Gly Asp Trp Lys Ser Phe Ser Cys His Cys Tyr Trp Gly Trp Ala Gly
385 390 395 400

Pro Thr Cys Gln Glu Pro Arg Leu Gly Pro Lys Glu Ala Val
405 410

<210> 254
<211> 510
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis
<220>
<223> PH20
<400> 254
Met Gly Val Leu Lys Phe Lys His Ile Phe Phe Arg Ser Phe Val Lys
1 5 10 15
Ser Ser Gly Val Ser Gln Ile Val Phe Thr Phe Leu Leu Ile Pro Cys
20 25 30
Cys Leu Thr Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Ile Ile Pro Asn Val Pro

35 40 45
Phe Leu Trp Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe
50 55 60
Asn Glu Pro Leu Asp Met Ser Leu Phe Thr Leu Met Gly Ser Pro Arg
65 70 75 80
Ile Asn Val Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu

85 90 95

Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ile Asp Leu Thr Thr Gly Val Thr Val His Gly

100 105 110

Gly Ile Pro Gln Lys Val Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ser Lys

115 120 125

Gln Asp Ile Leu Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val

130 135 140

Ile Asp Trp Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro

145 150 155 160

Lys Asp Val Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn

165 170 175

Val Gln Leu Ser Leu Pro Gln Ala Thr Asp Lys Ala Lys Gln Glu Phe

180 185 190

Glu Lys Ala Gly Lys Asp Phe Met Leu Glu Thr Ile Lys Leu Gly Arg

195 200 205

Ser Leu Arg Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys

210 215 220

Tyr Asn His His Tyr Arg Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asp

225 230 235 240

Val Glu Ile Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser

245 250 255

Thr Ala Leu Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Val Val

260 265 270

Val Ala Thr Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val

275 280 285

Ser Lys Ile Pro Asp Ala Lys Asn Pro Leu Pro Val Phe Val Tyr Ala

290 295 300

Arg Leu Val Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Arg Glu Glu

305 310 315 320

Leu Val Ser Thr Leu Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile

325 330 335

Val Ile Trp Gly Ser Leu Ser Ile Thr Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu
340 345 350
Leu Leu Asp Thr Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn

355 360 365
Val Thr Leu Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln
370 375 380
Gly Val Cys Ile Arg Lys Asp Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu
385 390 395 400
Asn Pro Asp Asn Phe Asp Ile Arg Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr
405 410 415
Val His Gly Lys Pro Thr Val Glu Asp Leu Glu Glu Phe Ser Glu Lys

420 425 430
Phe Tyr Cys Ser Cys Tyr Thr Asn Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp
435 440 445
Val Lys Asp Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys
450 455 460
Ile Asp Ala Ser Leu Lys Pro Pro Val Glu Thr Glu Gly Ser Pro Pro
465 470 475 480
Ile Phe Tyr Asn Thr Ser Ser Ser Thr Val Ser Thr Thr Met Phe Ile

485 490 495
Val Asn Ile Leu Phe Leu Ile Ile Ser Ser Val Ala Ser Leu
500 505 510
<210> 255
<211> 529
<212> PRT
<213> Cavia porcellus
<220>
<223> PH20
<400> 255
Met Gly Ala Phe Thr Phe Lys His Ser Phe Phe Gly Ser Phe Val Glu
1 5 10 15
Cys Ser Gly Val Leu Gln Thr Val Phe Ile Phe Leu Leu Ile Pro Cys

20 25 30

Cys Leu Ala Asp Lys Arg Ala Pro Pro Leu Ile Pro Asn Val Pro Leu
35 40 45
Leu Trp Val Trp Asn Ala Pro Thr Glu Phe Cys Ile Gly Gly Thr Asn
50 55 60
Gln Pro Leu Asp Met Ser Phe Phe Ser Ile Val Gly Thr Pro Arg Lys
65 70 75 80
Asn Ile Thr Gly Gln Ser Ile Thr Leu Tyr Tyr Val Asp Arg Leu Gly
85 90 95

Tyr Tyr Pro Tyr Ile Asp Pro His Thr Gly Ala Ile Val His Gly Gly
100 105 110
Leu Pro Gln Leu Met Asn Leu Gln Gln His Leu Arg Lys Ser Arg Gln
115 120 125
Asp Ile Leu Phe Tyr Met Pro Thr Asp Ser Val Gly Leu Ala Val Ile
130 135 140
Asp Trp Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Thr Arg Asn Trp Arg Pro Lys
145 150 155 160

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

Asn Thr His Phe Thr Lys Pro Asn Tyr Asp Gly His Cys Pro Pro Ile
225 230 235 240
Glu Leu Gln Arg Asn Asn Asp Leu Gln Trp Leu Trp Asn Asp Ser Thr
245 250 255
Ala Leu Tyr Pro Ser Val Tyr Leu Thr Ser Arg Val Arg Ser Ser Gln
260 265 270

Asn Gly Ala Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val His Glu Ser Ile Arg Val
275 280 285

Ser Lys Leu Met Asp Asp Lys Asn Pro Leu Pro Ile Tyr Val Tyr Ile
290 295 300
Arg Leu Val Phe Thr Asp Gln Thr Thr Thr Phe Leu Glu Leu Asp Asp
305 310 315 320
Leu Val His Ser Val Gly Glu Ile Val Pro Leu Gly Val Ser Gly Ile
325 330 335
Ile Ile Trp Gly Ser Leu Ser Leu Thr Arg Ser Leu Val Ser Cys Ile
340 345 350

Gly Leu Glu Asn Tyr Met Lys Gly Thr Leu Leu Pro Tyr Leu Ile Asn
355 360 365
Val Thr Leu Ala Ala Lys Met Cys Gly Gln Val Leu Cys Lys Asn Gln
370 375 380
Gly Ile Cys Thr Arg Lys Asp Trp Asn Thr Asn Thr Tyr Leu His Leu
385 390 395 400
Asn Ala Thr Asn Phe Asp Ile Glu Leu Gln Gln Asn Gly Lys Phe Val
405 410 415

Val His Gly Lys Pro Ser Leu Glu Asp Leu Gln Glu Phe Ser Lys Asn
420 425 430
Phe His Cys Ser Cys Tyr Thr Asn Val Ala Cys Lys Asp Arg Leu Asp
435 440 445
Val His Asn Val Arg Ser Val Asn Val Cys Thr Ala Asn Asn Ile Cys
450 455 460
Ile Asp Ala Val Leu Asn Phe Pro Ser Leu Asp Asp Asp Asp Glu Pro
465 470 475 480

Pro Ile Thr Asp Asp Thr Ser Gln Asn Gln Asp Ser Ile Ser Asp Ile
485 490 495
Thr Ser Ser Ala Pro Pro Ser Ser His Ile Leu Pro Lys Asp Leu Ser
500 505 510
Trp Cys Leu Phe Leu Leu Ser Ile Phe Ser Gln His Trp Lys Tyr Leu

515 520 525

Leu

<210> 256

<211> 512

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220>

<223> PH20

<400> 256

Met Gly Glu Leu Gln Phe Lys Trp Leu Phe Trp Arg Ser Phe Ala Glu

1 5 10 15

Ser Gly Gly Thr Phe Gln Thr Val Leu Ile Phe Leu Phe Ile Pro Tyr

20 25 30

Ser Leu Thr Val Asp Tyr Arg Ala Thr Pro Val Leu Ser Asp Thr Thr

35 40 45

Phe Val Trp Val Trp Asn Val Pro Thr Glu Ala Cys Val Glu Asn Val

50 55 60

Thr Glu Pro Ile Asp Leu Ser Phe Phe Ser Leu Ile Gly Ser Pro Arg

65 70 75 80

Lys Thr Ala Ile Gly Gln Pro Val Thr Leu Phe Tyr Val Asp Arg Leu

85 90 95

Gly Asn Tyr Pro His Ile Asp Ala Gln Gln Thr Glu His His Gly Gly

100 105 110

Ile Pro Gln Lys Gly Asp Leu Thr Thr His Leu Val Lys Ala Lys Glu

115 120 125

Asp Val Glu Arg Tyr Ile Pro Thr Asp Lys Leu Gly Leu Ala Ile Ile

130 135 140

Asp Trp Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Met Arg Asn Trp Thr Pro Lys

145 150 155 160

Asp Ile Tyr Arg Asn Lys Ser Ile Glu Leu Val Gln Ala Ala Asp Pro

165 170 175

Ala Ile Asn Ile Thr Glu Ala Thr Val Arg Ala Lys Ala Gln Phe Glu
180 185 190
Gly Ala Ala Lys Glu Phe Met Glu Gly Thr Leu Lys Leu Gly Lys His

195 200 205
Ile Arg Pro Lys His Leu Trp Gly Phe Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr
210 215 220
Asn Asn Lys Phe Gln Val Asp Asn Tyr Asp Gly Gln Cys Pro Asp Val
225 230 235 240
Glu Lys Lys Arg Asn Asp Asp Leu Asp Trp Leu Trp Lys Glu Ser Thr
245 250 255
Gly Leu Tyr Pro Ser Val Tyr Leu Lys Lys Asp Leu Lys Ser Ser Arg

260 265 270
Lys Ala Thr Leu Tyr Val Arg Tyr Arg Val Leu Glu Ser Ile Arg Val
275 280 285
Ser Lys Val Ser Asp Glu Ser Asn Pro Val Pro Ile Phe Val Tyr Ile
290 295 300
Arg Leu Val Phe Thr Asp His Val Ser Glu Tyr Leu Leu Glu Asp Asp
305 310 315 320
Leu Val Asn Thr Ile Gly Glu Ile Val Ala Gln Gly Thr Ser Gly Ile

325 330 335
Ile Ile Trp Asp Ala Met Ser Leu Ala Gln Arg Ser Ala Gly Cys Pro
340 345 350
Ile Leu Arg Gln Tyr Met Lys Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Val Asn
355 360 365
Val Thr Leu Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Thr Leu Cys Lys Glu Lys
370 375 380
Gly Met Cys Ser Arg Lys Thr Glu Ser Ser Asp Ala Tyr Leu His Leu

385 390 395 400
Asp Pro Ser Ser Phe Ser Ile Asn Val Thr Glu Ala Gly Lys Tyr Glu
405 410 415
Val Leu Gly Lys Pro Glu Val Lys Asp Leu Glu Tyr Phe Ser Glu His

420 425 430

Phe Lys Cys Ser Cys Phe Ser Lys Met Thr Cys Glu Glu Thr Ser Asp

435 440 445

Met Arg Ser Ile Gln Asp Val Asn Val Cys Met Gly Asp Asn Val Cys

450 455 460

Ile Lys Ala Thr Leu Gly Pro Asn Ser Ala Phe His Leu Leu Pro Gly

465 470 475 480

Lys Gly Leu Leu Leu Met Thr Thr Leu Ala His Ile Leu His His Leu

485 490 495

Pro His Asp Ile Phe Val Phe Pro Trp Lys Met Leu Val Ser Thr Pro

500 505 510

<210> 257

<211> 512

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<223> PH20

<400> 257

Met Gly Glu Leu Arg Phe Lys His Leu Phe Trp Gly Ser Phe Val Glu

1 5 10 15

Ser Gly Gly Thr Phe Gln Thr Val Leu Ile Phe Leu Leu Ile Pro Cys

20 25 30

Ser Leu Thr Val Asp Tyr Arg Ala Ala Pro Ile Leu Ser Asn Thr Thr

35 40 45

Phe Leu Trp Ile Trp Asn Val Pro Thr Glu Arg Cys Val Gly Asn Val

50 55 60

Asn Asp Pro Ile Asp Leu Ser Phe Phe Ser Leu Ile Gly Ser Pro Arg

65 70 75 80

Lys Thr Ala Thr Gly Gln Pro Val Thr Leu Phe Tyr Val Asp Arg Leu

85 90 95

Gly Leu Tyr Pro His Ile Asp Ala Asn Gln Ala Glu His Tyr Gly Gly

100 105 110

Ile Pro Gln Arg Gly Asp Tyr Gln Ala His Leu Arg Lys Ala Lys Thr
115 120 125

Asp Ile Glu His Tyr Ile Pro Asp Asp Lys Leu Gly Leu Ala Ile Ile
130 135 140
Asp Trp Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Leu Arg Asn Trp Lys Pro Lys
145 150 155 160
Asp Asn Tyr Arg Asn Lys Ser Ile Glu Leu Val Gln Ser Thr Asn Pro
165 170 175
Gly Leu Ser Ile Thr Glu Ala Thr Gln Lys Ala Ile Gln Gln Phe Glu
180 185 190

Glu Ala Gly Arg Lys Phe Met Glu Gly Thr Leu His Leu Gly Lys Phe
195 200 205
Leu Arg Pro Asn Gln Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr
210 215 220
Asn Asn Lys Phe Gln Asp Pro Lys Tyr Asp Gly Gln Cys Pro Ala Val
225 230 235 240
Glu Lys Lys Arg Asn Asp Asn Leu Lys Trp Leu Trp Lys Ala Ser Thr
245 250 255

Gly Leu Tyr Pro Ser Val Tyr Leu Lys Lys Asp Leu Lys Ser Asn Arg
260 265 270
Gln Ala Thr Leu Tyr Val Arg Tyr Arg Val Val Glu Ala Ile Arg Val
275 280 285
Ser Lys Val Gly Asn Ala Ser Asp Pro Val Pro Ile Phe Val Tyr Ile
290 295 300
Arg Leu Val Phe Thr Asp Arg Thr Ser Glu Tyr Leu Leu Glu Asp Asp
305 310 315 320

Leu Val Asn Thr Ile Gly Glu Ile Val Ala Leu Gly Thr Ser Gly Ile
325 330 335
Ile Ile Trp Asp Ala Met Ser Leu Ala Gln Arg Ala Ala Gly Cys Pro
340 345 350
Ile Leu His Lys Tyr Met Gln Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Val Asn

355 360 365

Val Thr Leu Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Thr Leu Cys Asn Glu Lys

370 375 380

Gly Met Cys Ser Arg Arg Lys Glu Ser Ser Asp Val Tyr Leu His Leu

385 390 395 400

Asn Pro Ser His Phe Asp Ile Met Leu Thr Glu Thr Gly Lys Tyr Glu

405 410 415

Val Leu Gly Asn Pro Arg Val Gly Asp Leu Glu Tyr Phe Ser Glu His

420 425 430

Phe Lys Cys Ser Cys Phe Ser Arg Met Thr Cys Lys Glu Thr Ser Asp

435 440 445

Val Lys Asn Val Gln Asp Val Asn Val Cys Val Gly Asp Asn Val Cys

450 455 460

Ile Lys Ala Lys Val Glu Pro Asn Pro Ala Phe Tyr Leu Leu Pro Gly

465 470 475 480

Lys Ser Leu Leu Phe Met Thr Thr Leu Gly His Val Leu Tyr His Leu

485 490 495

Pro Gln Asp Ile Phe Val Phe Pro Arg Lys Thr Leu Val Ser Thr Pro

500 505 510

<210> 258

<211> 807

<212> PRT

<213> Staphylococcus aureus

<220>

<223> hyaluronidase

<400> 258

Met Thr Tyr Arg Ile Lys Lys Trp Gln Lys Leu Ser Thr Ile Thr Leu

1 5 10 15

Leu Met Ala Gly Val Ile Thr Leu Asn Gly Gly Glu Phe Arg Ser Val

20 25 30

Asp Lys His Gln Ile Ala Val Ala Asp Thr Asn Val Gln Thr Pro Asp

35 40 45

Tyr Glu Lys Leu Arg Asn Thr Trp Leu Asp Val Asn Tyr Gly Tyr Asp

50 55 60

Lys Tyr Asp Glu Asn Asn Pro Asp Met Lys Lys Lys Phe Asp Ala Thr

65 70 75 80

Glu Lys Glu Ala Thr Asn Leu Leu Lys Glu Met Lys Thr Glu Ser Gly

85 90 95

Arg Lys Tyr Leu Trp Ser Gly Ala Glu Thr Leu Glu Thr Asn Ser Ser

100 105 110

His Met Thr Arg Thr Tyr Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ala Glu Ala Met

115 120 125

Arg Asn Pro Lys Thr Thr Leu Asn Thr Asp Glu Asn Lys Lys Lys Val

130 135 140

Lys Asp Ala Leu Glu Trp Leu His Lys Asn Ala Tyr Gly Lys Glu Pro

145 150 155 160

Asp Lys Lys Val Lys Glu Leu Ser Glu Asn Phe Thr Lys Thr Thr Gly

165 170 175

Lys Asn Thr Asn Leu Asn Trp Trp Asp Tyr Glu Ile Gly Thr Pro Lys

180 185 190

Ser Leu Thr Asn Thr Leu Ile Leu Leu Asn Asp Gln Phe Ser Asn Glu

195 200 205

Glu Lys Lys Lys Phe Thr Ala Pro Ile Lys Thr Phe Ala Pro Asp Ser

210 215 220

Asp Lys Ile Leu Ser Ser Val Gly Lys Ala Glu Leu Ala Lys Gly Gly

225 230 235 240

Asn Leu Val Asp Ile Ser Lys Val Lys Leu Leu Glu Cys Ile Ile Glu

245 250 255

Glu Asp Lys Asp Met Met Lys Lys Ser Ile Asp Ser Phe Asn Lys Val

260 265 270

Phe Thr Tyr Val Gln Asp Ser Ala Thr Gly Lys Glu Arg Asn Gly Phe

275 280 285

Tyr Lys Asp Gly Ser Tyr Ile Asp His Gln Asp Val Pro Tyr Thr Gly

290 295 300

Ala Tyr Gly Val Val Leu Leu Glu Gly Ile Ser Gln Met Met Pro Met

305 310 315 320

Ile Lys Glu Thr Pro Phe Asn Asp Lys Thr Gln Asn Asp Thr Thr Leu

325 330 335

Lys Ser Trp Ile Asp Asp Gly Phe Met Pro Leu Ile Tyr Lys Gly Glu

340 345 350

Met Met Asp Leu Ser Arg Gly Arg Ala Ile Ser Arg Glu Asn Glu Thr

355 360 365

Ser His Ser Ala Ser Ala Thr Val Met Lys Ser Leu Leu Arg Leu Ser

370 375 380

Asp Ala Met Asp Asp Ser Thr Lys Ala Lys Tyr Lys Lys Ile Val Lys

385 390 395 400

Ser Ser Val Glu Ser Asp Ser Ser Tyr Lys Gln Asn Asp Tyr Leu Asn

405 410 415

Ser Tyr Ser Asp Ile Asp Lys Met Lys Ser Leu Met Thr Asp Asn Ser

420 425 430

Ile Ser Lys Asn Gly Leu Thr Gln Gln Leu Lys Ile Tyr Asn Asp Met

435 440 445

Asp Arg Val Thr Tyr His Asn Lys Asp Leu Asp Phe Ala Phe Gly Leu

450 455 460

Ser Met Thr Ser Lys Asn Val Ala Arg Tyr Glu Ser Ile Asn Gly Glu

465 470 475 480

Asn Leu Lys Gly Trp His Thr Gly Ala Gly Met Ser Tyr Leu Tyr Asn

485 490 495

Ser Asp Val Lys His Tyr His Asp Asn Phe Trp Val Thr Ala Asp Met

500 505 510

Lys Arg Leu Ser Gly Thr Thr Thr Leu Asp Asn Glu Ile Leu Lys Asp

515 520 525

Thr Asp Asp Lys Lys Ser Ser Lys Thr Phe Val Gly Gly Thr Lys Val

530 535 540

Asp Asp Gln His Ala Ser Ile Gly Met Asp Phe Glu Asn Gln Asp Lys
545 550 555 560
Thr Leu Thr Ala Lys Lys Ser Tyr Phe Ile Leu Asn Asp Lys Ile Val

565 570 575
Phe Leu Gly Thr Gly Ile Lys Ser Thr Asp Ser Ser Lys Asn Pro Val
580 585 590
Thr Thr Ile Glu Asn Arg Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Leu Tyr Thr Asp
595 600 605
Asp Lys Gln Thr Thr Asn Ser Asp Asn Gln Glu Asn Asn Ser Val Phe
610 615 620
Leu Glu Ser Thr Asp Thr Lys Lys Asn Ile Gly Tyr His Phe Leu Asn

625 630 635 640
Lys Pro Lys Ile Thr Val Lys Lys Glu Ser His Thr Gly Lys Trp Lys
645 650 655
Glu Ile Asn Lys Ser Gln Lys Asp Thr Gln Lys Thr Asp Glu Tyr Tyr
660 665 670
Glu Val Thr Gln Lys His Ser Asn Ser Asp Asn Lys Tyr Gly Tyr Val
675 680 685
Leu Tyr Pro Gly Leu Ser Lys Asp Val Phe Lys Thr Lys Lys Asp Glu

690 695 700
Val Thr Val Val Lys Gln Glu Asp Asp Phe His Val Val Lys Asp Asn
705 710 715 720
Glu Ser Val Trp Ala Gly Val Asn Tyr Ser Asn Ser Thr Gln Thr Phe
725 730 735
Asp Ile Asn Asn Thr Lys Val Glu Val Lys Ala Lys Gly Met Phe Ile
740 745 750
Leu Lys Lys Lys Asp Asp Asn Thr Tyr Glu Cys Ser Phe Tyr Asn Pro

755 760 765
Glu Ser Thr Asn Ser Ala Ser Asp Ile Glu Ser Lys Ile Ser Met Thr
770 775 780
Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Lys Asn Thr Ser Thr Ser Asn Glu Ser Gly

785 790 795 800

Val His Phe Glu Leu Thr Lys

805

<210> 259

<211> 371

<212> PRT

<213> Streptococcus pyogenes bacteriophage H4489A

<220>

<223> hyaluronidase

<

400> 259

Met Thr Glu Asn Ile Pro Leu Arg Val Gln Phe Lys Arg Met Ser Ala

1 5 10 15

Asp Glu Trp Ala Arg Ser Asp Val Ile Leu Leu Glu Gly Glu Ile Gly

20 25 30

Phe Glu Thr Asp Thr Gly Phe Ala Lys Phe Gly Asp Gly Gln Asn Thr

35 40 45

Phe Ser Lys Leu Lys Tyr Leu Thr Gly Pro Lys Gly Pro Lys Gly Asp

50 55 60

Thr Gly Leu Gln Gly Lys Thr Gly Gly Thr Gly Pro Arg Gly Pro Ala

65 70 75 80

Gly Lys Pro Gly Thr Thr Asp Tyr Asp Gln Leu Gln Asn Lys Pro Asp

85 90 95

Leu Gly Ala Phe Ala Gln Lys Glu Glu Thr Asn Ser Lys Ile Thr Lys

100 105 110

Leu Glu Ser Ser Lys Ala Asp Lys Ser Ala Val Tyr Ser Lys Ala Glu

115 120 125

Ser Lys Ile Glu Leu Asp Lys Lys Leu Ser Leu Thr Gly Gly Ile Val

130 135 140

Thr Gly Gln Leu Gln Phe Lys Pro Asn Lys Ser Gly Ile Lys Pro Ser

145 150 155 160

Ser Ser Val Gly Gly Ala Ile Asn Ile Asp Met Ser Lys Ser Glu Gly

165 170 175

Ala Ala Met Val Met Tyr Thr Asn Lys Asp Thr Thr Asp Gly Pro Leu
180 185 190

Met Ile Leu Arg Ser Asp Lys Asp Thr Phe Asp Gln Ser Ala Gln Phe
195 200 205

Val Asp Tyr Ser Gly Lys Thr Asn Ala Val Asn Ile Val Met Arg Gln
210 215 220

Pro Ser Ala Pro Asn Phe Ser Ser Ala Leu Asn Ile Thr Ser Ala Asn
225 230 235 240

Glu Gly Gly Ser Ala Met Gln Ile Arg Gly Val Glu Lys Ala Leu Gly
245 250 255

Thr Leu Lys Ile Thr His Glu Asn Pro Asn Val Glu Ala Lys Tyr Asp
260 265 270

Glu Asn Ala Ala Ala Leu Ser Ile Asp Ile Val Lys Lys Gln Lys Gly
275 280 285

Gly Lys Gly Thr Ala Ala Gln Gly Ile Tyr Ile Asn Ser Thr Ser Gly
290 295 300

Thr Ala Gly Lys Met Leu Arg Ile Arg Asn Lys Asn Glu Asp Lys Phe
305 310 315 320

Tyr Val Gly Pro Asp Gly Gly Phe His Ser Gly Ala Asn Ser Thr Val
325 330 335

Ala Gly Asn Leu Thr Val Lys Asp Pro Thr Ser Gly Lys His Ala Ala
340 345 350

Thr Lys Asp Tyr Val Asp Glu Lys Ile Ala Glu Leu Lys Lys Leu Ile
355 360 365

Leu Lys Lys
370

<210> 260

<211> 1628

<212> PRT

<213> Clostridium perfringens

<220>

<223> hyaluronidase

<400> 260

Met Asn Lys Asn Ile Arg Lys Ile Ile Thr Ser Thr Val Leu Ala Ala
1 5 10 15

Met Thr Ile Ser Val Leu Pro Ser Asn Leu Val Val Phe Ala Thr Asp
20 25 30

Gly Ile Thr Glu Asn Phe Tyr Glu Ile Tyr Pro Lys Pro Gln Glu Ile
35 40 45

Ser Tyr Ser Gly Gly Glu Phe Gln Ile Ser Asp Glu Ile Asn Ile Val
50 55 60

Tyr Asp Asp Gly Ile Asp Thr Tyr Thr Lys Lys Arg Val Asp Glu Val
65 70 75 80

Leu Glu Ala Ser Asn Leu Glu Ala Thr Val Ser Asn Glu Ile Val Pro
85 90 95

Gly Lys Thr Asn Phe Leu Val Gly Ile Asn Glu Ser Gly Gly Val Val
100 105 110

Asp Asn Tyr Phe Asn Lys Asn Ile Pro His Asp Glu Ser Phe Phe Asp
115 120 125

Glu Lys Met Asp Ala Asn Ile Val Ser Val Lys Asp Gly Val Ile Gly
130 135 140

Val Ile Gly Glu Asp Thr Asp Ser Ala Phe Tyr Gly Val Thr Thr Leu
145 150 155 160

Lys His Val Phe Asn Gln Leu Glu Glu Gly Asn Lys Ile Gln Ser Phe
165 170 175

Arg Ala Asp Asp Tyr Ala Glu Val Ala His Arg Gly Phe Ile Glu Gly
180 185 190

Tyr Tyr Gly Asn Pro Trp Ser Asn Glu Asp Arg Ala Glu Leu Met Lys
195 200 205

Phe Gly Gly Asp Tyr Lys Leu Asn Gln Tyr Val Phe Ala Pro Lys Asp
210 215 220

Asp Pro Tyr His Asn Ser Lys Trp Arg Asp Leu Tyr Pro Glu Glu Lys

225 230 235 240

Leu Ser Glu Ile Lys Lys Leu Ala Gln Val Gly Asn Glu Thr Lys Asn

245 250 255

Arg Tyr Val Tyr Ala Leu His Pro Phe Met Asn Asn Pro Val Arg Phe

260 265 270

Asp Thr Glu Glu Asn Tyr Gln Asn Asp Leu Gly Val Ile Lys Ala Lys

275 280 285

Phe Thr Gln Leu Leu Glu Asn Asp Val Arg Gln Phe Ala Ile Leu Ala

290 295 300

Asp Asp Ala Ser Ala Pro Ala Gln Gly Ala Ser Met Tyr Val Lys Leu

305 310 315 320

Leu Thr Asp Leu Thr Arg Trp Leu Glu Glu Gln Gln Ser Thr Tyr Pro

325 330 335

Asp Leu Lys Thr Asp Leu Met Phe Cys Pro Ser Asp Tyr Tyr Gly Asn

340 345 350

Gly Ser Ser Ala Gln Leu Lys Glu Leu Asn Lys Ala Glu Asp Asn Val

355 360 365

Ser Ile Val Met Thr Gly Gly Arg Ile Trp Gly Glu Val Asp Glu Asn

370 375 380

Phe Ala Asn Asn Phe Met Asn Asn Ile Ser Thr Glu Gly His Pro Gly

385 390 395 400

Arg Ala Pro Phe Phe Trp Ile Asn Trp Pro Cys Ser Asp Asn Ser Lys

405 410 415

Gln His Leu Ile Met Gly Gly Asn Asp Thr Phe Leu His Pro Gly Val

420 425 430

Asp Pro Ser Lys Ile Asp Gly Ile Val Leu Asn Pro Met Gln Gln Ala

435 440 445

Glu Ala Asn Lys Ser Ala Leu Phe Ala Ile Ala Asp Tyr Ala Trp Asn

450 455 460

Ile Trp Asp Asn Lys Glu Glu Ala Asp Glu Asn Trp Asn Asp Ser Phe

465 470 475 480

Lys Tyr Met Asp His Gly Thr Ala Glu Glu Thr Asn Ser Ser Leu Ala
485 490 495
Leu Arg Glu Ile Ser Lys His Met Ile Asn Gln Asn Met Asp Gly Arg
500 505 510

Val Arg Pro Leu Gln Glu Ser Val Glu Leu Ala Pro Lys Leu Glu Ala
515 520 525
Phe Lys Gln Lys Tyr Asp Ser Gly Ala Ser Ile Lys Glu Asp Ala Leu
530 535 540
Glu Leu Ile Ala Glu Phe Thr Asn Leu Gln Lys Ala Ala Asp Tyr Tyr
545 550 555 560
Lys Asn Asn Pro Gly Asn Glu Arg Thr Arg Asp Gln Ile Ile Tyr Trp
565 570 575

Leu Asn Cys Trp Glu Asp Thr Met Asp Ala Ala Ile Gly Tyr Leu Lys
580 585 590
Ser Ala Ile Ala Ile Glu Glu Gly Asp Asp Glu Ala Ala Trp Ala Asn
595 600 605
Tyr Ser Glu Ala Gln Gly Ala Phe Glu Lys Ser Lys Thr Tyr Gly Phe
610 615 620
His Tyr Val Asp His Thr Glu Tyr Ala Glu Val Gly Val Gln His Ile
625 630 635 640

Val Pro Phe Ile Lys Ser Met Gly Gln Asn Leu Ser Val Val Ile Gly
645 650 655
Ser Ile Val Asp Pro Asn Arg Ile Ile Ala Thr Tyr Ile Ser Asn Arg
660 665 670
Gln Asp Ala Pro Thr Gly Asn Pro Asp Asn Ile Phe Asp Asn Asn Ala
675 680 685
Ser Thr Glu Leu Val Tyr Lys Asn Pro Asn Arg Ile Asp Val Gly Thr
690 695 700

Tyr Val Gly Val Lys Tyr Ser Asn Pro Ile Thr Leu Asn Asn Val Glu
705 710 715 720
Phe Leu Met Gly Ala Asn Ser Asn Pro Asn Asp Thr Met Gln Lys Ala

725 730 735

Lys Ile Gln Tyr Thr Val Asp Gly Arg Glu Trp Ile Asp Leu Glu Glu

740 745 750

Gly Val Glu Tyr Thr Met Pro Gly Ala Ile Lys Val Glu Asn Leu Asp

755 760 765

Leu Lys Val Arg Gly Val Arg Leu Ile Ala Thr Glu Ala Arg Glu Asn

770 775 780

Thr Trp Leu Gly Val Arg Asp Ile Asn Val Asn Lys Lys Glu Asp Ser

785 790 795 800

Asn Ser Gly Val Glu Phe Asn Pro Ser Leu Ile Arg Ser Glu Ser Trp

805 810 815

Gln Val Tyr Glu Gly Asn Glu Ala Asn Leu Leu Asp Gly Asp Asp Asn

820 825 830

Thr Gly Val Trp Tyr Lys Thr Leu Asn Gly Asp Thr Ser Leu Ala Gly

835 840 845

Glu Phe Ile Gly Leu Asp Leu Gly Lys Glu Ile Lys Leu Asp Gly Ile

850 855 860

Arg Phe Val Ile Gly Lys Asn Gly Gly Gly Ser Ser Asp Lys Trp Asn

865 870 875 880

Lys Phe Lys Leu Glu Tyr Ser Leu Asp Asn Glu Ser Trp Thr Thr Ile

885 890 895

Lys Glu Tyr Asp Lys Thr Gly Ala Pro Ala Gly Lys Asp Val Ile Glu

900 905 910

Glu Ser Phe Glu Thr Pro Ile Ser Ala Lys Tyr Ile Arg Leu Thr Asn

915 920 925

Met Glu Asn Ile Asn Lys Trp Leu Thr Phe Ser Glu Phe Ala Ile Ile

930 935 940

Ser Asp Glu Leu Glu Asn Ala Gly Asn Lys Glu Asn Val Tyr Thr Asn

945 950 955 960

Thr Glu Leu Asp Leu Leu Ser Leu Ala Lys Glu Asp Val Thr Lys Leu

965 970 975

Ile Pro Thr Asp Asp Ile Ser Leu Asn His Gly Glu Tyr Ile Gly Val
980 985 990

Lys Leu Asn Arg Ile Lys Asp Leu Ser Asn Ile Asn Leu Glu Ile Ser
995 1000 1005

Asn Asp Thr Gly Leu Lys Leu Gln Ser Ser Met Asn Gly Val Glu Trp
1010 1015 1020

Thr Glu Ile Thr Asp Lys Asn Thr Leu Glu Asp Gly Arg Tyr Val Arg
1025 1030 1035 1040

Leu Ile Asn Thr Ser Asn Glu Ala Val Asn Phe Asn Leu Thr Lys Phe
1045 1050 1055

Glu Val Asn Ser Asn Glu Val Tyr Glu Pro Ser Leu Val Asp Ala Tyr
1060 1065 1070

Val Gly Asp Asp Gly Ala Lys Lys Ala Val Asp Gly Asp Leu Lys Thr
1075 1080 1085

Arg Val Lys Phe Leu Gly Ala Pro Ser Thr Gly Asp Thr Ile Val Tyr
1090 1095 1100

Asp Leu Gly Gln Glu Ile Leu Val Asp Asn Leu Lys Tyr Val Val Leu
1105 1110 1115 1120

Asp Thr Glu Val Asp His Val Arg Asp Gly Lys Ile Gln Leu Ser Leu
1125 1130 1135

Asp Gly Glu Thr Trp Thr Asp Ala Ile Thr Ile Gly Asp Gly Val Glu
1140 1145 1150

Asn Gly Val Asp Asp Met Phe Ser Thr Pro Leu Lys Asn Gly Tyr Lys
1155 1160 1165

His Gly Asn Gln Ser Gly Gly Ile Val Pro Ile Asp Ser Ala Tyr Val
1170 1175 1180

Glu Gly Asp Asn Leu Asn Gln Lys Ala Arg Tyr Val Arg Ile Leu Phe
1185 1190 1195 1200

Thr Ala Pro Tyr Arg His Arg Trp Thr Val Ile Asn Glu Leu Met Ile
1205 1210 1215

Asn Asn Gly Glu Tyr Ile Ser Thr Val Asn Asp Pro Thr Tyr Ile Ser

1220 1225 1230

Asn Pro Ile Glu Glu Arg Gly Phe Ala Pro Ser Asn Leu Arg Asp Gly

1235 1240 1245

Asn Leu Thr Thr Ser Tyr Lys Pro Asn Thr Asn Asn Gly Glu Ile Ser

1250 1255 1260

Glu Gly Ser Ile Thr Tyr Arg Leu Ser Glu Lys Thr Asp Val Arg Lys

1265 1270 1275 1280

Val Thr Ile Val Gln Ser Gly Ser Ser Ile Ser Asn Ala Lys Val Met

1285 1290 1295

Ala Arg Val Gly Asp Gly Ser Glu Asn Val Thr Asp Gln Trp Val Gln

1300 1305 1310

Leu Gly Thr Leu Ser Asn Ser Leu Asn Glu Phe Ile Asn Arg Asp Tyr

1315 1320 1325

Asn Asn Ile Tyr Glu Ile Lys Ile Glu Trp Thr Asp Val Ala Pro Asn

1330 1335 1340

Ile Tyr Glu Ile Ile Thr Leu Asn Gln Glu Phe Glu Phe Pro Val Asn

1345 1350 1355 1360

Asp Ser Leu Lys Ala Lys Tyr Asp Glu Leu Ile Asn Leu Ser Gly Asp

1365 1370 1375

Glu Tyr Thr Leu Ser Ser Phe Glu Thr Leu Lys Glu Ala Leu Asn Glu

1380 1385 1390

Ala Lys Ser Ile Leu Asp Asp Ser Asn Ser Ser Gln Lys Lys Ile Asp

1395 1400 1405

Lys Ala Leu Glu Lys Leu Asn Lys Ala Glu Glu Arg Leu Asp Leu Arg

1410 1415 1420

Ala Thr Asp Phe Glu Asp Phe Asn Lys Val Leu Thr Leu Gly Asn Ser

1425 1430 1435 1440

Leu Val Glu Glu Glu Tyr Thr Ala Glu Ser Trp Ala Leu Phe Ser Glu

1445 1450 1455

Val Leu Glu Ala Ala Asn Glu Ala Asn Lys Asn Lys Ala Asp Tyr Thr

1460 1465 1470

Gln Asp Gln Ile Asn Gln Ile Val Ile Asp Leu Asp Ala Ser Ile Lys
1475 1480 1485

Ala Leu Val Lys Glu Thr Pro Glu Val Asp Lys Thr Asn Leu Gly Glu
1490 1495 1500

Leu Ile Asn Gln Gly Lys Ser Leu Leu Asp Glu Ser Val Glu Gly Phe
1505 1510 1515 1520

Asn Val Gly Glu Tyr His Lys Gly Ala Lys Asp Gly Leu Thr Val Glu
1525 1530 1535

Ile Asn Lys Ala Glu Glu Val Phe Asn Lys Glu Asp Ala Thr Glu Glu
1540 1545 1550

Glu Ile Asn Leu Ala Lys Glu Ser Leu Glu Gly Ala Ile Ala Arg Phe
1555 1560 1565

Asn Ser Leu Leu Ile Glu Glu Ser Thr Gly Asp Phe Asn Gly Asn Gly
1570 1575 1580

Lys Ile Asp Ile Gly Asp Leu Ala Met Val Ser Lys Asn Ile Gly Ser
1585 1590 1595 1600

Thr Thr Asn Thr Ser Leu Asp Leu Asn Lys Asp Gly Ser Ile Asp Glu
1605 1610 1615

Tyr Glu Ile Ser Phe Ile Asn His Arg Ile Leu Asn
1620 1625

<210> 261

<211> 186

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<223> dihydrofolate reductase

<400> 261

Val Arg Pro Leu Asn Cys Ile Val Ala Val Ser Gln Asn Met Gly Ile
1 5 10 15

Gly Lys Asn Gly Asp Leu Pro Trp Pro Pro Leu Arg Asn Glu Phe Lys

20 25 30

Tyr Phe Gln Arg Met Thr Thr Thr Ser Ser Val Glu Gly Lys Gln Asn

35 40 45

Leu Val Ile Met Gly Arg Lys Thr Trp Phe Ser Ile Pro Glu Lys Asn

50 55 60

Arg Pro Leu Lys Asp Arg Ile Asn Ile Val Leu Ser Arg Glu Leu Lys

65 70 75 80

Glu Pro Pro Arg Gly Ala His Phe Leu Ala Lys Ser Leu Asp Asp Ala

85 90 95

Leu Arg Leu Ile Glu Gln Pro Glu Leu Ala Ser Lys Val Asp Met Val

100 105 110

Trp Ile Val Gly Gly Ser Ser Val Tyr Gln Glu Ala Met Asn Gln Pro

115 120 125

Gly His Leu Arg Leu Phe Val Thr Arg Ile Met Gln Glu Phe Glu Ser

130 135 140

Asp Thr Phe Phe Pro Glu Ile Asp Leu Gly Lys Tyr Lys Leu Leu Pro

145 150 155 160

Glu Tyr Pro Gly Val Leu Ser Glu Val Gln Glu Glu Lys Gly Ile Lys

165 170 175

Tyr Lys Phe Glu Val Tyr Glu Lys Lys Asp

180 185

<210> 262

<211> 435

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Hyaluronidase-1 [Precursor]

<400> 262

Met Ala Ala His Leu Leu Pro Ile Cys Ala Leu Phe Leu Thr Leu Leu

1 5 10 15

Asp Met Ala Gln Gly Phe Arg Gly Pro Leu Leu Pro Asn Arg Pro Phe

20 25 30

Thr Thr Val Trp Asn Ala Asn Thr Gln Trp Cys Leu Glu Arg His Gly

35 40 45

```
Val Asp Val Asp Val Ser Val Phe Asp Val Val Ala Asn Pro Gly Gln
    50                  55                  60
Thr Phe Arg Gly Pro Asp Met Thr Ile Phe Tyr Ser Ser Gln Leu Gly
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Pro Tyr Tyr Thr Pro Thr Gly Glu Pro Val Phe Gly Gly Leu
                85                  90                  95
Pro Gln Asn Ala Ser Leu Ile Ala His Leu Ala Arg Thr Phe Gln Asp
            100                 105                 110
Ile Leu Ala Ala Ile Pro Ala Pro Asp Phe Ser Gly Leu Ala Val Ile
        115                 120                 125
Asp Trp Glu Ala Trp Arg Pro Arg Trp Ala Phe Asn Trp Asp Thr Lys
    130                 135                 140

Asp Ile Tyr Arg Gln Arg Ser Arg Ala Leu Val Gln Ala Gln His Pro
145                 150                 155                 160
Asp Trp Pro Ala Pro Gln Val Glu Ala Val Ala Gln Asp Gln Phe Gln
                165                 170                 175
Gly Ala Ala Arg Ala Trp Met Ala Gly Thr Leu Gln Leu Gly Arg Ala
            180                 185                 190
Leu Arg Pro Arg Gly Leu Trp Gly Phe Tyr Gly Phe Pro Asp Cys Tyr
        195                 200                 205

Asn Tyr Asp Phe Leu Ser Pro Asn Tyr Thr Gly Gln Cys Pro Ser Gly
    210                 215                 220
Ile Arg Ala Gln Asn Asp Gln Leu Gly Trp Leu Trp Gly Gln Ser Arg
225                 230                 235                 240
Ala Leu Tyr Pro Ser Ile Tyr Met Pro Ala Val Leu Glu Gly Thr Gly
                245                 250                 255
Lys Ser Gln Met Tyr Val Gln His Arg Val Ala Glu Ala Phe Arg Val
            260                 265                 270

Ala Val Ala Ala Gly Asp Pro Asn Leu Pro Val Leu Pro Tyr Val Gln
        275                 280                 285
Ile Phe Tyr Asp Thr Thr Asn His Phe Leu Pro Leu Asp Glu Leu Glu
```

290 295 300

His Ser Leu Gly Glu Ser Ala Ala Gln Gly Ala Ala Gly Val Val Leu
305 310 315 320

Trp Val Ser Trp Glu Asn Thr Arg Thr Lys Glu Ser Cys Gln Ala Ile
325 330 335

Lys Glu Tyr Met Asp Thr Thr Leu Gly Pro Phe Ile Leu Asn Val Thr
340 345 350

Ser Gly Ala Leu Leu Cys Ser Gln Ala Leu Cys Ser Gly His Gly Arg
355 360 365

Cys Val Arg Arg Thr Ser His Pro Lys Ala Leu Leu Leu Leu Asn Pro
370 375 380

Ala Ser Phe Ser Ile Gln Leu Thr Pro Gly Gly Gly Pro Leu Ser Leu
385 390 395 400

Arg Gly Ala Leu Ser Leu Glu Asp Gln Ala Gln Met Ala Val Glu Phe
405 410 415

Lys Cys Arg Cys Tyr Pro Gly Trp Gln Ala Pro Trp Cys Glu Arg Lys
420 425 430

Ser Met Trp
435

<210> 263
<211> 473
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> Hyaluronidase-2 [Precursor]
<400> 263

Met Arg Ala Gly Pro Gly Pro Thr Val Thr Leu Ala Leu Val Leu Ala
1 5 10 15

Val Ala Trp Ala Met Glu Leu Lys Pro Thr Ala Pro Pro Ile Phe Thr
20 25 30

Gly Arg Pro Phe Val Val Ala Trp Asp Val Pro Thr Gln Asp Cys Gly
35 40 45

Pro Arg Leu Lys Val Pro Leu Asp Leu Asn Ala Phe Asp Val Gln Ala
50 55 60
Ser Pro Asn Glu Gly Phe Val Asn Gln Asn Ile Thr Ile Phe Tyr Arg
65 70 75 80

Asp Arg Leu Gly Leu Tyr Pro Arg Phe Asp Ser Ala Gly Arg Ser Val
85 90 95
His Gly Gly Val Pro Gln Asn Val Ser Leu Trp Ala His Arg Lys Met
100 105 110
Leu Gln Lys Arg Val Glu His Tyr Ile Arg Thr Gln Glu Ser Ala Gly
115 120 125
Leu Ala Val Ile Asp Trp Glu Asp Trp Arg Pro Val Trp Val Arg Asn
130 135 140

Trp Gln Asp Lys Asp Val Tyr Arg Arg Leu Ser Arg Gln Leu Val Ala
145 150 155 160
Ser Arg His Pro Asp Trp Pro Pro Asp Arg Ile Val Lys Gln Ala Gln
165 170 175
Tyr Glu Phe Glu Phe Ala Ala Gln Gln Phe Met Leu Glu Thr Leu Arg
180 185 190
Tyr Val Lys Ala Val Arg Pro Arg His Leu Trp Gly Phe Tyr Leu Phe
195 200 205

Pro Asp Cys Tyr Asn His Asp Tyr Val Gln Asn Trp Glu Ser Tyr Thr
210 215 220
Gly Arg Cys Pro Asp Val Glu Val Ala Arg Asn Asp Gln Leu Ala Trp
225 230 235 240
Leu Trp Ala Glu Ser Thr Ala Leu Phe Pro Ser Val Tyr Leu Asp Glu
245 250 255
Thr Leu Ala Ser Ser Arg His Gly Arg Asn Phe Val Ser Phe Arg Val
260 265 270

Gln Glu Ala Leu Arg Val Ala Arg Thr His His Ala Asn His Ala Leu
275 280 285
Pro Val Tyr Val Phe Thr Arg Pro Thr Tyr Ser Arg Arg Leu Thr Gly

290 295 300

Leu Ser Glu Met Asp Leu Ile Ser Thr Ile Gly Glu Ser Ala Ala Leu
305 310 315 320

Gly Ala Ala Gly Val Ile Leu Trp Gly Asp Ala Gly Tyr Thr Thr Ser
325 330 335

Thr Glu Thr Cys Gln Tyr Leu Lys Asp Tyr Leu Thr Arg Leu Leu Val
340 345 350

Pro Tyr Val Val Asn Val Ser Trp Ala Thr Gln Tyr Cys Ser Arg Ala
355 360 365

Gln Cys His Gly His Gly Arg Cys Val Arg Arg Asn Pro Ser Ala Ser
370 375 380

Thr Phe Leu His Leu Ser Thr Asn Ser Phe Arg Leu Val Pro Gly His
385 390 395 400

Ala Pro Gly Glu Pro Gln Leu Arg Pro Val Gly Glu Leu Ser Trp Ala
405 410 415

Asp Ile Asp His Leu Gln Thr His Phe Arg Cys Gln Cys Tyr Leu Gly
420 425 430

Trp Ser Gly Glu Gln Cys Gln Trp Asp His Arg Gln Ala Ala Gly Gly
435 440 445

Ala Ser Glu Ala Trp Ala Gly Ser His Leu Thr Ser Leu Leu Ala Leu
450 455 460

Ala Ala Leu Ala Phe Thr Trp Thr Leu
465 470

<210> 264

<211> 417

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Hyaluronidase-3 [Precursor]

<400> 264

Met Thr Thr Gln Leu Gly Pro Ala Leu Val Leu Gly Val Ala Leu Cys
1 5 10 15

Leu Gly Cys Gly Gln Pro Leu Pro Gln Val Pro Glu Arg Pro Phe Ser
20 25 30
Val Leu Trp Asn Val Pro Ser Ala His Cys Glu Ala Arg Phe Gly Val

35 40 45
His Leu Pro Leu Asn Ala Leu Gly Ile Ile Ala Asn Arg Gly Gln His
50 55 60
Phe His Gly Gln Asn Met Thr Ile Phe Tyr Lys Asn Gln Leu Gly Leu
65 70 75 80
Tyr Pro Tyr Phe Gly Pro Arg Gly Thr Ala His Asn Gly Gly Ile Pro
85 90 95
Gln Ala Leu Pro Leu Asp Arg His Leu Ala Leu Ala Ala Tyr Gln Ile

100 105 110
His His Ser Leu Arg Pro Gly Phe Ala Gly Pro Ala Val Leu Asp Trp
115 120 125
Glu Glu Trp Cys Pro Leu Trp Ala Gly Asn Trp Gly Arg Arg Arg Ala
130 135 140
Tyr Gln Ala Ala Ser Trp Ala Trp Ala Gln Gln Val Phe Pro Asp Leu
145 150 155 160
Asp Pro Gln Glu Gln Leu Tyr Lys Ala Tyr Thr Gly Phe Glu Gln Ala

165 170 175
Ala Arg Ala Leu Met Glu Asp Thr Leu Arg Val Ala Gln Ala Leu Arg
180 185 190
Pro His Gly Leu Trp Gly Phe Tyr His Tyr Pro Ala Cys Gly Asn Gly
195 200 205
Trp His Ser Met Ala Ser Asn Tyr Thr Gly Arg Cys His Ala Ala Thr
210 215 220
Leu Ala Arg Asn Thr Gln Leu His Trp Leu Trp Ala Ala Ser Ser Ala

225 230 235 240
Leu Phe Pro Ser Ile Tyr Leu Pro Pro Arg Leu Pro Pro Ala His His
245 250 255
Gln Ala Phe Val Arg His Arg Leu Glu Glu Ala Phe Arg Val Ala Leu

260 265 270

Val Gly His Arg His Pro Leu Pro Val Leu Ala Tyr Val Arg Leu Thr

275 280 285

His Arg Arg Ser Gly Arg Phe Leu Ser Gln Asp Asp Leu Val Gln Ser

290 295 300

Ile Gly Val Ser Ala Ala Leu Gly Ala Ala Gly Val Val Leu Trp Gly

305 310 315 320

Asp Leu Ser Leu Ser Ser Ser Glu Glu Glu Cys Trp His Leu His Asp

325 330 335

Tyr Leu Val Asp Thr Leu Gly Pro Tyr Val Ile Asn Val Thr Arg Ala

340 345 350

Ala Met Ala Cys Ser His Gln Arg Cys His Gly His Gly Arg Cys Ala

355 360 365

Arg Arg Asp Pro Gly Gln Met Glu Ala Phe Leu His Leu Trp Pro Asp

370 375 380

Gly Ser Leu Gly Asp Trp Lys Ser Phe Ser Cys His Cys Tyr Trp Gly

385 390 395 400

Trp Ala Gly Pro Thr Cys Gln Glu Pro Arg Pro Gly Pro Lys Glu Ala

405 410 415

Val

<210> 265

<211> 481

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Hyaluronidase-4

<400> 265

Met Lys Val Leu Ser Glu Gly Gln Leu Lys Leu Cys Val Val Gln Pro

1 5 10 15

Val His Leu Thr Ser Trp Leu Leu Ile Phe Phe Ile Leu Lys Ser Ile

20 25 30

Ser Cys Leu Lys Pro Ala Arg Leu Pro Ile Tyr Gln Arg Lys Pro Phe

35 40 45

Ile Ala Ala Trp Asn Ala Pro Thr Asp Gln Cys Leu Ile Lys Tyr Asn

50 55 60

Leu Arg Leu Asn Leu Lys Met Phe Pro Val Ile Gly Ser Pro Leu Ala

65 70 75 80

Lys Ala Arg Gly Gln Asn Val Thr Ile Phe Tyr Val Asn Arg Leu Gly

85 90 95

Tyr Tyr Pro Trp Tyr Thr Ser Gln Gly Val Pro Ile Asn Gly Gly Leu

100 105 110

Pro Gln Asn Ile Ser Leu Gln Val His Leu Glu Lys Ala Asp Gln Asp

115 120 125

Ile Asn Tyr Tyr Ile Pro Ala Glu Asp Phe Ser Gly Leu Ala Val Ile

130 135 140

Asp Trp Glu Tyr Trp Arg Pro Gln Trp Ala Arg Asn Trp Asn Ser Lys

145 150 155 160

Asp Val Tyr Arg Gln Lys Ser Arg Lys Leu Ile Ser Asp Met Gly Lys

165 170 175

Asn Val Ser Ala Thr Asp Ile Glu Tyr Leu Ala Lys Val Thr Phe Glu

180 185 190

Glu Ser Ala Lys Ala Phe Met Lys Glu Thr Ile Lys Leu Gly Ile Lys

195 200 205

Ser Arg Pro Lys Gly Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Tyr Pro Asp Cys His

210 215 220

Asn Tyr Asn Val Tyr Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Ser Cys Pro Glu Asp

225 230 235 240

Glu Val Leu Arg Asn Asn Glu Leu Ser Trp Leu Trp Asn Ser Ser Ala

245 250 255

Ala Leu Tyr Pro Ser Ile Gly Val Trp Lys Ser Leu Gly Asp Ser Glu

260 265 270

Asn Ile Leu Arg Phe Ser Lys Phe Arg Val His Glu Ser Met Arg Ile

275 280 285

Ser Thr Met Thr Ser His Asp Tyr Ala Leu Pro Val Phe Val Tyr Thr

290 295 300

Arg Leu Gly Tyr Arg Asp Glu Pro Leu Phe Phe Leu Ser Lys Gln Asp

305 310 315 320

Leu Val Ser Thr Ile Gly Glu Ser Ala Ala Leu Gly Ala Ala Gly Ile

325 330 335

Val Ile Trp Gly Asp Met Asn Leu Thr Ala Ser Lys Ala Asn Cys Thr

340 345 350

Lys Val Lys Gln Phe Val Ser Ser Asp Leu Gly Ser Tyr Ile Ala Asn

355 360 365

Val Thr Arg Ala Ala Glu Val Cys Ser Leu His Leu Cys Arg Asn Asn

370 375 380

Gly Arg Cys Ile Arg Lys Met Trp Asn Ala Pro Ser Tyr Leu His Leu

385 390 395 400

Asn Pro Ala Ser Tyr His Ile Glu Ala Ser Glu Asp Gly Glu Phe Thr

405 410 415

Val Lys Gly Lys Ala Ser Asp Thr Asp Leu Ala Val Met Ala Asp Thr

420 425 430

Phe Ser Cys His Cys Tyr Gln Gly Tyr Glu Gly Ala Asp Cys Arg Glu

435 440 445

Ile Lys Thr Ala Asp Gly Cys Ser Gly Val Ser Pro Ser Pro Gly Ser

450 455 460

Leu Met Thr Leu Cys Leu Leu Leu Leu Ala Ser Tyr Arg Ser Ile Gln

465 470 475 480

Leu

<210> 266

<211> 553

<212> PRT

<213> Bos taurus

<220>

<223> PH20

<400> 266

```
Met Arg Met Leu Arg Arg His His Ile Ser Phe Arg Ser Phe Ala Gly
 1               5                  10                  15

Ser Ser Gly Thr Pro Gln Ala Val Phe Thr Phe Leu Leu Leu Pro Cys
            20                  25                  30
Cys Leu Ala Leu Asp Phe Arg Ala Pro Pro Leu Ile Ser Asn Thr Ser
        35                  40                  45
Phe Leu Trp Ala Trp Asn Ala Pro Val Glu Arg Cys Val Asn Arg Arg
    50                  55                  60
Phe Gln Leu Pro Pro Asp Leu Arg Leu Phe Ser Val Lys Gly Ser Pro
65                  70                  75                  80

Gln Lys Ser Ala Thr Gly Gln Phe Ile Thr Leu Phe Tyr Ala Asp Arg
                85                  90                  95
Leu Gly Tyr Tyr Pro His Ile Asp Glu Lys Thr Gly Lys Thr Val Phe
            100                 105                 110
Gly Gly Ile Pro Gln Leu Gly Asn Leu Lys Ser His Met Glu Lys Ala
        115                 120                 125
Lys Asn Asp Ile Ala Tyr Tyr Ile Pro Asn Asp Ser Val Gly Leu Ala
    130                 135                 140

Val Ile Asp Trp Glu Asn Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys
145                 150                 155                 160
Pro Lys Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ser Val Glu Leu Val Leu Gln Lys
                165                 170                 175
Asn Pro Gln Leu Ser Phe Pro Glu Ala Ser Lys Ile Ala Lys Val Asp
            180                 185                 190
Phe Glu Thr Ala Gly Lys Ser Phe Met Gln Glu Thr Leu Lys Leu Gly
        195                 200                 205

Lys Leu Leu Arg Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp
    210                 215                 220
Cys Tyr Asn His Asn His Asn Gln Pro Thr Tyr Asn Gly Asn Cys Pro
225                 230                 235                 240
```

Asp Val Glu Lys Arg Arg Asn Asp Asp Leu Glu Trp Leu Trp Lys Glu
245 250 255
Ser Thr Ala Leu Phe Pro Ser Val Tyr Leu Asn Ile Arg Leu Lys Ser
260 265 270

Thr Gln Asn Ala Ala Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Gln Glu Ala Ile
275 280 285
Arg Leu Ser Lys Ile Ala Ser Val Glu Ser Pro Leu Pro Val Phe Val
290 295 300
Tyr Ala Arg Pro Val Phe Thr Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Leu Ser Gln
305 310 315 320
Gly Asp Leu Val Asn Ser Val Gly Glu Ile Val Ser Leu Gly Ala Ser
325 330 335

Gly Ile Ile Met Trp Gly Ser Leu Asn Leu Ser Leu Ser Met Gln Ser
340 345 350
Cys Met Asn Leu Gly Thr Tyr Leu Asn Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile
355 360 365
Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys His
370 375 380
Asn Glu Gly Val Cys Thr Arg Lys His Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu
385 390 395 400

His Leu Asn Pro Met Asn Phe Ala Ile Gln Thr Gly Glu Gly Gly Lys
405 410 415
Tyr Thr Val Pro Gly Thr Val Thr Leu Glu Asp Leu Gln Lys Phe Ser
420 425 430
Asp Thr Phe Tyr Cys Ser Cys Tyr Ala Asn Ile His Cys Lys Lys Arg
435 440 445
Val Asp Ile Lys Asn Val His Ser Val Asn Val Cys Met Ala Glu Asp
450 455 460

Ile Cys Ile Asp Ser Pro Val Lys Leu Gln Pro Ser Asp His Ser Ser
465 470 475 480
Ser Gln Glu Ala Ser Thr Thr Thr Phe Ser Ser Ile Ser Pro Ser Thr

485 490 495

Thr Thr Ala Thr Val Ser Pro Cys Thr Pro Glu Lys His Ser Pro Glu

500 505 510

Cys Leu Lys Val Arg Cys Ser Glu Val Ile Pro Asn Val Thr Gln Lys

515 520 525

Ala Cys Gln Ser Val Lys Leu Lys Asn Ile Ser Tyr Gln Ser Pro Ile

530 535 540

Gln Asn Ile Lys Asn Gln Thr Thr Tyr

545 550

<210> 267

<211> 114

<212> PRT

<213> Ovis aries

<220>

<223> PH20 partial sequence

<400> 267

Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Leu Ser Lys Ile

1 5 10 15

Ala Ser Val Glu Ser Pro Leu Pro Val Phe Val Tyr His Arg Pro Val

20 25 30

Phe Thr Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Leu Ser Gln Gly Asp Leu Val Asn

35 40 45

Ser Val Gly Glu Ile Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Ile Met Trp

50 55 60

Gly Ser Leu Asn Leu Ser Leu Thr Met Gln Ser Cys Met Asn Leu Gly

65 70 75 80

Asn Tyr Leu Asn Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu

85 90 95

Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln Gly Val Cys

100 105 110

Ile Arg

<210> 268

<211> 1446

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> DNA encoding soluble rHuPH20 "precursor"

<400> 268

atgggagtgc taaaattcaa gcacatcttt ttcagaagct ttgttaaatc aagtggagta 60

tcccagatag ttttcacctt ccttctgatt ccatgttgct tgactctgaa tttcagagca 120

cctcctgtta ttccaaatgt gcctttcctc tgggcctgga atgccccaag tgaattttgt 180

cttggaaaat ttgatgagcc actagatatg agcctcttct ctttcatagg aagcccccga 240

ataaacgcca ccgggcaagg tgttacaata ttttatgttg atagacttgg ctactatcct 300

tacatagatt caatcacagg agtaactgtg aatggaggaa tcccccagaa gatttcctta 360

caagaccatc tggacaaagc taagaaagac attacatttt atatgccagt agacaatttg 420

ggaatggctg ttattgactg ggaagaatgg agacccactt gggcaagaaa ctggaaacct 480

aaagatgttt acaagaatag gtctattgaa ttggttcagc aacaaaatgt acaacttagt 540

ctcacagagg ccactgagaa agcaaaacaa gaatttgaaa aggcagggaa ggatttcctg 600

gtagagacta taaaattggg aaaattactt cggccaaatc acttgtgggg ttattatctt 660

tttccggatt gttacaacca tcactataag aaacccggtt acaatggaag ttgcttcaat 720

gtagaaataa aaagaaatga tgatctcagc tggttgtgga atgaaagcac tgctctttac 780

ccatccattt atttgaacac tcagcagtct cctgtagctg ctacactcta tgtgcgcaat 840

cgagttcggg aagccatcag agtttccaaa atacctgatg caaaaagtcc acttccggtt 900

tttgcatata cccgcatagt ttttactgat caagttttga aattcctttc tcaagatgaa 960

cttgtgtata catttggcga aactgttgct ctgggtgctt ctggaattgt aatatgggga 1020

accctcagta taatgcgaag tatgaaatct tgcttgctcc tagacaatta catggagact 1080

atactgaatc cttacataat caacgtcaca ctagcagcca aaatgtgtag ccaagtgctt 1140

tgccaggagc aaggagtgtg tataaggaaa aactggaatt caagtgacta tcttcacctc 1200

aacccagata attttgctat tcaacttgag aaaggtggaa agttcacagt acgtggaaaa 1260

ccgacacttg aagacctgga gcaattttct gaaaaatttt attgcagctg ttatagcacc 1320

ttgagttgta aggagaaagc tgatgtaaaa gacactgatg ctgttgatgt gtgtattgct 1380

gatggtgtct gtatagatgc ttttctaaaa cctcccatgg agacagaaga acctcaaatt 1440

ttctac 1446

<210> 269

<211> 509

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> PH20 variant P48A

<400> 269

Met Gly Val Leu Lys Phe Lys His Ile Phe Phe Arg Ser Phe Val Lys
1 5 10 15

Ser Ser Gly Val Ser Gln Ile Val Phe Thr Phe Leu Leu Ile Pro Cys
20 25 30

Cys Leu Thr Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Ala
35 40 45

Phe Leu Trp Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe
50 55 60

Asp Glu Pro Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg
65 70 75 80

Ile Asn Ala Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu
85 90 95

Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly
100 105 110

Gly Ile Pro Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys
115 120 125

Lys Asp Ile Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val
130 135 140

Ile Asp Trp Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro
145 150 155 160

Lys Asp Val Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn
165 170 175

Val Gln Leu Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe

180 185 190

Glu Lys Ala Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys
195 200 205

Leu Leu Arg Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys
210 215 220

Tyr Asn His His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn
225 230 235 240

Val Glu Ile Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser
245 250 255

Thr Ala Leu Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val
260 265 270

Ala Ala Thr Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val
275 280 285

Ser Lys Ile Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr
290 295 300

Arg Ile Val Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu
305 310 315 320

Leu Val Tyr Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile
325 330 335

Val Ile Trp Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu
340 345 350

Leu Leu Asp Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn
355 360 365

Val Thr Leu Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln
370 375 380

Gly Val Cys Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu
385 390 395 400

Asn Pro Asp Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr
405 410 415

Val Arg Gly Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys
420 425 430

Phe Tyr Cys Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp
435 440 445

Val Lys Asp Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys
450 455 460
Ile Asp Ala Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile
465 470 475 480
Phe Tyr Asn Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Thr Met Phe Ile Val
485 490 495
Ser Ile Leu Phe Leu Ile Ile Ser Ser Val Ala Ser Leu
500 505
<210> 270

<211> 509
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> precursor PH20 variant L499W

<400> 270
Met Gly Val Leu Lys Phe Lys His Ile Phe Phe Arg Ser Phe Val Lys
1 5 10 15
Ser Ser Gly Val Ser Gln Ile Val Phe Thr Phe Leu Leu Ile Pro Cys
20 25 30
Cys Leu Thr Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro
35 40 45
Phe Leu Trp Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe

50 55 60
Asp Glu Pro Leu Asp Met Ser Leu Phe Ser Phe Ile Gly Ser Pro Arg
65 70 75 80
Ile Asn Ala Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu
85 90 95
Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly
100 105 110

Gly Ile Pro Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys

115 120 125

Lys Asp Ile Thr Phe Tyr Met Pro Val Asp Asn Leu Gly Met Ala Val

130 135 140

Ile Asp Trp Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro

145 150 155 160

Lys Asp Val Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn

165 170 175

Val Gln Leu Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe

180 185 190

Glu Lys Ala Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys

195 200 205

Leu Leu Arg Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys

210 215 220

Tyr Asn His His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn

225 230 235 240

Val Glu Ile Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser

245 250 255

Thr Ala Leu Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val

260 265 270

Ala Ala Thr Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val

275 280 285

Ser Lys Ile Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr

290 295 300

Arg Ile Val Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu

305 310 315 320

Leu Val Tyr Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile

325 330 335

Val Ile Trp Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu

340 345 350

Leu Leu Asp Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn

355 360 365

Val Thr Leu Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln

370 375 380

Gly Val Cys Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu

385 390 395 400

Asn Pro Asp Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr

405 410 415

Val Arg Gly Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys

420 425 430

Phe Tyr Cys Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp

435 440 445

Val Lys Asp Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys

450 455 460

Ile Asp Ala Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile

465 470 475 480

Phe Tyr Asn Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Thr Met Phe Ile Val

485 490 495

Ser Ile Trp Phe Leu Ile Ile Ser Ser Val Ala Ser Leu

500 505

<210> 271

<211> 520

<212> PRT

<213> Ovis aries

<400> 271

Leu Asp Phe Pro Ala Pro Pro Leu Ile Ser Asn Thr Ser Phe Leu Trp

1 5 10 15

Ala Trp Asn Ala Pro Ala Glu Arg Cys Val Lys Ile Phe Lys Leu Pro

20 25 30

Pro Asp Leu Arg Leu Phe Ser Val Lys Gly Ser Pro Gln Lys Ser Ala

35 40 45

Thr Gly Gln Phe Ile Thr Leu Phe Tyr Ala Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr

50 55 60

Pro His Ile Asp Glu Lys Thr Gly Asn Thr Val Tyr Gly Gly Ile Pro
65 70 75 80
Gln Leu Gly Asn Leu Lys Asn His Leu Glu Lys Ala Lys Lys Asp Ile
85 90 95
Ala Tyr Tyr Ile Pro Asn Asp Ser Val Gly Leu Ala Val Ile Asp Trp
100 105 110

Glu Asn Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val
115 120 125
Tyr Arg Asp Glu Ser Val Glu Leu Val Leu Gln Lys Asn Pro Gln Leu
130 135 140
Ser Phe Pro Glu Ala Ser Lys Ile Ala Lys Val Asp Phe Glu Thr Ala
145 150 155 160
Gly Lys Ser Phe Met Gln Glu Thr Leu Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg
165 170 175

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

Ala Phe Tyr Val Arg Asn Arg Val Gln Glu Ala Ile Arg Leu Ser Lys
245 250 255
Ile Ala Ser Val Glu Ser Pro Leu Pro Val Phe Val Tyr His Arg Pro
260 265 270
Val Phe Thr Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Leu Ser Gln Gly Asp Leu Val
275 280 285
Asn Ser Val Gly Glu Ile Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Ile Met
290 295 300

Trp Gly Ser Leu Asn Leu Ser Leu Thr Met Gln Ser Cys Met Asn Leu
305 310 315 320
Gly Asn Tyr Asn Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
325 330 335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys His Asp Glu Gly Val Cys
340 345 350
Thr Arg Lys Gln Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Ile
355 360 365

Met Asn Phe Ala Ile Gln Thr Gly Lys Gly Gly Lys Tyr Thr Val Pro
370 375 380
Gly Lys Val Thr Leu Glu Asp Leu Gln Thr Phe Ser Asp Lys Phe Tyr
385 390 395 400
Cys Ser Cys Tyr Ala Asn Ile Asn Cys Lys Lys Arg Val Asp Ile Lys
405 410 415
Asn Val His Ser Val Asn Val Cys Met Ala Glu Asp Ile Cys Ile Glu
420 425 430

Gly Pro Val Lys Leu Gln Pro Ser Asp His Ser Ser Ser Gln Asn Glu
435 440 445
Ala Ser Thr Thr Thr Val Ser Ser Ile Ser Pro Ser Thr Thr Ala Thr
450 455 460
Thr Val Val Ser Pro Cys Thr Pro Glu Lys Gln Ser Pro Glu Cys Leu
465 470 475 480
Lys Val Arg Cys Leu Glu Ala Ile Ala Asn Val Thr Gln Thr Gly Cys
485 490 495

Gln Gly Val Lys Trp Lys Asn Thr Ser Ser Gln Ser Gln Ser Ser Ile
500 505 510
Gln Asn Ile Lys Asn Gln Thr Thr
515 520
<210> 272
<211> 474
<212> PRT
<213> Bos taurus

<220>

<223> PH20

<400> 272

Met Gly Met Phe Arg Arg His His Ile Ser Phe Arg Ser Phe Ala Gly
1 5 10 15

Ser Ser Gly Thr Pro Gln Ala Val Phe Thr Phe Leu Leu Leu Pro Cys
20 25 30

Cys Leu Ala Leu Asp Phe Arg Ala Pro Pro Leu Ile Ser Asn Thr Ser
35 40 45

Phe Leu Trp Ala Trp Asn Ala Pro Val Glu Arg Cys Val Asn Arg Arg
50 55 60

Phe Gln Leu Pro Pro Asp Leu Arg Leu Phe Ser Val Lys Gly Ser Pro
65 70 75 80

Gln Lys Ser Ala Thr Gly Gln Phe Ile Thr Leu Phe Tyr Ala Asp Arg
85 90 95

Leu Gly Tyr Tyr Pro His Ile Asp Glu Lys Thr Gly Lys Thr Val Phe
100 105 110

Gly Gly Ile Pro Gln Leu Gly Asn Leu Lys Ser His Leu Glu Lys Ala
115 120 125

Lys Asn Asp Ile Ala Tyr Tyr Ile Pro Asn Asp Ser Val Gly Leu Ala
130 135 140

Val Ile Asp Trp Glu Asn Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys
145 150 155 160

Pro Lys Asp Val Tyr Arg Asp Glu Ser Val Glu Leu Val Leu Gln Lys
165 170 175

Asn Pro Gln Leu Ser Phe Pro Glu Ala Ser Lys Ile Ala Lys Val Asp
180 185 190

Phe Glu Thr Ala Gly Lys Ser Phe Met Gln Glu Thr Leu Lys Leu Gly
195 200 205

Lys Leu Leu Arg Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp
210 215 220

Cys Tyr Asn His Asn His Asn Gln Pro Thr Tyr Asn Gly Asn Cys Pro
225 230 235 240
Asp Val Glu Lys Arg Arg Asn Asp Asp Leu Glu Trp Leu Trp Lys Glu
245 250 255
Ser Thr Ala Leu Phe Pro Ser Val Tyr Leu Asn Ile Arg Leu Lys Ser
260 265 270
Thr Gln Asn Ala Ala Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Gln Glu Ala Ile
275 280 285

Arg Leu Ser Lys Ile Ala Ser Val Glu Ser Pro Leu Pro Val Phe Val
290 295 300
Tyr Ala Arg Pro Val Phe Thr Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Leu Ser Gln
305 310 315 320
Gly Asp Leu Val Asn Ser Val Gly Glu Ile Val Ser Leu Gly Ala Ser
325 330 335
Gly Ile Ile Met Trp Gly Ser Leu Asn Leu Ser Leu Ser Val Gln Ser
340 345 350

Cys Met Asn Leu Gly Thr Tyr Leu Asn Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile
355 360 365
Ile Asn Val Thr Leu Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys His
370 375 380
Asp Gly Gly Val Cys Thr Arg Lys His Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu
385 390 395 400
His Leu Asn Pro Met Asn Phe Ala Ile Gln Thr Gly Glu Gly Gly Lys
405 410 415

Tyr Thr Val Pro Gly Thr Leu Thr Leu Glu Asp Leu Gln Lys Phe Ser
420 425 430
Asp Thr Phe Tyr Cys Ser Cys Tyr Ser Asn Leu Ser Cys Lys Lys Arg
435 440 445
Val Asp Ile Lys Asn Val His Ser Val Asp Val Cys Met Ala Glu Asp
450 455 460
Val Cys Ile Asp Ala Phe Leu Lys Pro Pro
465 470

<210> 273

<211> 517

<212>

PRT

<213> Ovis aries

<400> 273

Asp Phe Arg Ala Pro Pro Leu Ile Ser Asn Thr Ser Phe Leu Trp Ala
1 5 10 15

Trp Asn Ala Pro Ala Glu Arg Cys Ile Lys Ile Phe Lys Leu Pro Pro
20 25 30

Asp Leu Arg Leu Phe Ser Val Lys Gly Ser Pro Gln Lys Ser Ala Thr
35 40 45

Gly Gln Phe Ile Thr Leu Phe Tyr Ala Asp Arg Leu Gly Tyr Tyr Pro
50 55 60

His Ile Asp Glu Lys Thr Gly Asn Thr Val Tyr Gly Gly Ile Pro Gln
65 70 75 80

Leu Gly Asn Leu Lys Asn His Leu Glu Lys Ala Lys Lys Asp Ile Ala
85 90 95

Tyr Tyr Ile Pro Asn Asp Ser Val Gly Leu Ala Val Ile Asp Trp Glu
100 105 110

Asn Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro Lys Asp Val Tyr
115 120 125

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

Phe Pro Glu Ala Ser Lys Ile Ala Lys Val Asp Phe Glu Thr Ala Gly
145 150 155 160

Lys Ser Phe Met Gln Glu Thr Leu Lys Leu Gly Lys Leu Leu Arg Pro
165 170 175

Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys Tyr Asn His Asn
180 185 190

Tyr Asn Gln Pro Thr Tyr Asn Gly Asn Cys Ser Asp Leu Glu Lys Arg
195 200 205

Arg Asn Asp Asp Leu Asp Trp Leu Trp Lys Glu Ser Thr Ala Leu Phe
210 215 220
Pro Ser Val Tyr Leu Asn Ile Lys Leu Lys Ser Thr Pro Lys Ala Ala
225 230 235 240
Phe Tyr Val Arg Asn Arg Val Gln Glu Ala Ile Arg Leu Ser Lys Ile
245 250 255

Ala Ser Val Glu Ser Pro Leu Pro Val Phe Val Tyr His Arg Pro Val
260 265 270
Phe Thr Asp Gly Ser Ser Thr Tyr Leu Ser Gln Gly Asp Leu Val Asn
275 280 285
Ser Val Gly Glu Ile Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile Ile Met Trp
290 295 300
Gly Ser Leu Asn Leu Ser Leu Thr Met Gln Ser Cys Met Asn Leu Gly
305 310 315 320

Asn Tyr Leu Asn Thr Thr Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn Val Thr Leu
325 330 335
Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys His Asp Glu Gly Val Cys
340 345 350
Thr Arg Lys Gln Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu Asn Pro Met
355 360 365
Asn Phe Ala Ile Gln Thr Gly Lys Gly Gly Lys Tyr Thr Val Pro Gly
370 375 380

Lys Val Thr Leu Glu Asp Leu Gln Thr Phe Ser Asp Lys Phe Tyr Cys
385 390 395 400
Ser Cys Tyr Ala Asn Ile Asn Cys Lys Lys Arg Val Asp Ile Lys Asn
405 410 415
Val His Ser Val Asn Val Cys Met Ala Glu Asp Ile Cys Ile Glu Gly
420 425 430
Pro Val Lys Leu Gln Pro Ser Asp His Ser Ser Ser Gln Asn Glu Ala
435 440 445

Ser Thr Thr Thr Val Ser Ser Ile Ser Pro Ser Thr Thr Ala Thr Thr

450 455 460

Val Ser Pro Cys Thr Pro Glu Lys Gln Ser Pro Glu Cys Leu Lys Val

465 470 475 480

Arg Cys Leu Glu Ala Ile Ala Asn Val Thr Gln Thr Gly Cys Gln Gly

485 490 495

Val Lys Trp Lys Asn Thr Ser Ser Gln Ser Ser Ile Gln Asn Ile Lys

500 505 510

Asn Gln Thr Thr Tyr

515

<210> 274

<211> 1620

<212> DNA

<213> Ovis aries

<400> 274

ttttccgtgt tggttggctc tggacttcag agcacccccct ctcatttcaa acacttcttt 60

cctctgggcc tggaatgccc cagctgaacg ttgtattaaa atctttaaac tacctccaga 120

tctgagactc ttctctgtaa aaggaagccc ccaaaaaagt gctacgggac aatttattac 180

attattttat gctgatagac ttggctacta tcctcatata gatgaaaaaa caggcaacac 240

tgtatatgga ggaattcccc agttgggaaa cttaaaaaat catttggaaa aagccaaaaa 300

agacattgcc tattacatac caaatgacag cgtgggcttg gcggtcattg actgggaaaa 360

ctggaggcct acctgggcaa gaaactggaa acctaaagat gtttacaggg atgagtctgt 420

tgagttggtt ctgcaaaaaa atccacaact cagtttccca gaggcttcca agattgcaaa 480

agtggatttt gagacagcag gaaagagttt catgcaagag actttaaaac tgggaaaatt 540

acttcggcca aatcacttat ggggttatta tctttttcct gattgttaca atcataatta 600

taaccagcct acttacaatg gaaattgctc tgatttagaa aaaaggagaa atgatgatct 660

cgactggttg tggaaggaaa gcactgccct tttcccttct gtttatttga atatcaagtt 720

aaaatctact ccaaaagctg ccttctatgt tcgtaatcgt gtccaggaag ccattcggtt 780

gtctaaaata gcgagtgttg aaagtccact tcccgttttt gtatatcacc gtccagtttt 840

tactgatggg tcttcaacat acctttctca gggtgacctt gtgaattcgg ttggtgagat 900

cgttgctcta ggtgcctctg ggattataat gtggggcagt ctcaatctaa gcctaactat 960

gcaatcttgc atgaacctag gcaattactt gaacactaca ctgaatcctt acataatcaa 1020

cgtcacccta gcagccaaaa tgtgcagcca agtgctttgc cacgatgaag gagtgtgtac 1080

aaggaaacaa tggaattcaa gcgactatct tcacctgaac ccaatgaatt ttgctattca 1140

aactgggaaa ggtggaaaat acacagtacc tgggaaagtc acacttgaag acctgcaaac 1200

gttttctgat aaattttatt gcagttgtta tgccaacatc aactgtaaga agagagttga 1260

tataaaaaat gttcatagtg ttaatgtatg tatggcagaa gacatttgta tagagggccc 1320

tgtgaagtta caacccagtg atcattcctc tagccagaat gaggcatcta ctaccaccgt 1380

cagcagtatc tcaccctcta ctacagccac cacagtatct ccatgtactc ctgagaaaca 1440

gtcccctgag tgcctcaaag tcaggtgttt ggaagccatc gccaacgtca cccaaacggg 1500

gtgtcaaggt gttaaatgga agaacacttc cagtcagtca agtattcaaa atattaaaaa 1560

tcaaacaacc tattaaaata taaattcagt gcttataaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 1620

<210> 275

<211> 793

<212> PRT

<213> Arthrobacter sp. (strain FB24)

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 275

Met Thr Arg Glu Phe Ser Arg Arg Thr Ala Leu Lys Gly Ala Ala Leu

1 5 10 15

Ser Gly Leu Leu Leu Ala Met Val His Gly Pro Ala His Ala Ala Ala

20 25 30

Thr Ala Asn Ala Thr Leu Thr Pro Ala Asp Phe Ala Gly Leu Arg Gln

35 40 45

Arg Trp Val Asp Gln Ile Thr Gly Arg Lys Val Leu Val Ala Gly Asp

50 55 60

Asn Asp Phe Val Thr Ala Leu Ala Ala Leu Asp Lys Lys Ala Arg Thr

65 70 75 80

Ala Ile Asp Leu Leu Glu Arg Ser Ala Gly Arg Leu Thr Val Phe Ser

85 90 95

Asp Leu Ser Leu Ala Lys Asp Thr Asp Leu Val Thr Thr His Thr Arg

100 105 110

Leu Ala Thr Met Ala Thr Ala Trp Ala Thr Pro Gly Ser Glu His Phe

115 120 125

```
Ala Asp Ala Gly Leu Leu Ala Ala Ile Arg Ala Gly Leu Ala Asp Ala

    130                 135                 140
Asn Ser Leu Cys Tyr Asn Ala Ser Lys Glu Glu Gln Gly Asn Trp Trp
145                 150                 155                 160
Ser Trp Glu Ile Gly Thr Pro Lys Ala Leu Ala Asp Thr Met Val Leu
                165                 170                 175
Leu His Ala Glu Leu Thr Ala Ala Glu Arg Ala Ala Tyr Cys Ala Ala
            180                 185                 190
Ile Asp His Phe Val Pro Asp Pro Trp Gln Gln Phe Pro Pro Lys Arg

        195                 200                 205
Gly Lys Ile Thr Ser Val Gly Ala Asn Arg Val Asp Leu Cys Gln Ala
    210                 215                 220
Val Thr Ile Arg Ser Leu Val Asp Glu Asp Ala Glu Lys Leu Thr His
225                 230                 235                 240
Ala Val Ala Gly Leu Ser Glu Val Trp Gln Tyr Val Ser Ala Gly Asn
                245                 250                 255
Gly Phe Phe Thr Asp Gly Ser Phe Ile Gln His Ser Thr Thr Pro Tyr

            260                 265                 270
Thr Gly Ser Tyr Gly Val Val Leu Leu Thr Gly Leu Ser Lys Leu Phe
        275                 280                 285
Ala Leu Leu Gly Gly Thr Gly Ala Glu Val Ser Asp Pro Ser Arg Asp
    290                 295                 300
Ile Leu Phe Lys Thr Val Glu Gly Ser Phe Ala Pro Phe Met Val Ala
305                 310                 315                 320
Gly Ala Met Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg Ser Ile Ser Arg Glu Ser

                325                 330                 335
Asn Thr Gly Phe Asp Leu Gly Ala Ser Thr Ile Glu Ser Ile Leu Leu
            340                 345                 350
Leu Ala Arg Ala Val Asp Pro Val Thr Ala Arg Arg Trp Arg Ser Leu
        355                 360                 365
Cys Leu Ala Trp Ile Asn Gln Asn Arg Lys Ala Pro Ile Leu Ala Asp
```

370 375 380

Ala Gly Val Gly Arg Thr Ala Leu Val Lys Glu Leu Leu Ala Met Gly

385 390 395 400

Leu Thr Glu Thr Asp Leu Pro Gly Gly His Tyr Leu Phe Pro Ala Met

405 410 415

Asp Arg Thr Met His His Ser Gln Gly Trp Thr Leu Ser Thr Ala Met

420 425 430

Ala Ser Ser Arg Ile Ala Trp Tyr Glu Cys Gly Asn Gly Glu Asn Asn

435 440 445

Arg Gly Tyr His Thr Gly Ser Gly Met Thr Tyr Val Tyr Asp Gly Asp

450 455 460

Leu Gly Gln Tyr Asp Asp Ala Phe Trp Ala Thr Ala Asn His Cys Arg

465 470 475 480

Leu Pro Gly Ile Thr Val Asp Thr Ser Ser Leu Pro Asp Lys Val Glu

485 490 495

Gly Glu Trp Gly Ala Ala Thr Pro Ala Asn Glu Trp Thr Gly Ser Thr

500 505 510

Ala Tyr Gly Asp Val Ala Ala Val Gly Gln His Leu Ile Gly Pro Gly

515 520 525

Gly Thr Gly Leu Thr Ala Arg Lys Ser Trp Phe Val Ser Lys Asp Val

530 535 540

Ile Val Cys Leu Gly Ala Asp Ile Arg Thr Gly Ser Gly Ser Arg Ile

545 550 555 560

Glu Thr Val Val Asp His Arg Asn Leu His Ala Gly Phe Asn Ala Met

565 570 575

Gly Thr Ala Ala Gly Thr Val Ala Ala Thr Pro Gly His Pro Glu Val

580 585 590

Leu Thr Val Asp Arg Trp Val His Leu Glu Gly Phe Gly Gly Tyr Val

595 600 605

Val Leu Asp Ala Ala Pro Leu Gln Val Leu Arg Glu Gln Arg Glu Gly

610 615 620

Ser Trp Ser Glu Val Asn Val Lys Gly Ser Ala Ala Arg Gln Thr Arg
625 630 635 640
Asn Tyr Ala Thr Leu Tyr Phe Asp His Gly His Glu Pro Glu Ala Ala

645 650 655
Ser Tyr Ala Tyr Leu Val Ala Pro Gly Ala Ser Ala Ser Met Thr Ser
660 665 670
Ser Leu Ser Gly Gln Ser Phe His Thr Val Leu Arg Asn Asp Glu Val
675 680 685
Ala Gln Ala Val Lys Phe Lys Lys Glu Lys Thr Thr Ala Ala Thr Phe
690 695 700
Trp Arg Pro Gly Thr Val Gly Asp Leu Ala Leu Ser Gly Pro Ala Cys

705 710 715 720
Val Val Val Lys Glu Val Gly Asp Arg Leu Ser Ile Ala Val Ser Asp
725 730 735
Pro Thr Gln Asn Ala Ser Thr Leu Thr Leu Arg Leu Lys Thr Lys Arg
740 745 750
Phe Phe Arg Ile Ile Glu Gly Gln Gly Ala Ser Leu Ser His Gly Ala
755 760 765
Asp Gly Phe Thr Val Leu Glu Val Asp Ile Ala Asn His Ala Gly Arg

770 775 780
Thr Lys Gln Ile Glu Leu Ser Ala Glu
785 790
<210> 276
<211> 557
<212> PRT
<213> Bdellovibrio bacteriovorus
<220>
<223> hyaluronan lyase
<400> 276
Met Thr Lys Phe Phe Phe Leu Leu Thr Leu Ile Ser Ala Thr Ala Phe
1 5 10 15
Ala Gln Ser Glu Pro Asp Trp Thr Ala Gly Val Pro Val Pro Pro Gly

20 25 30

Gly Arg Ser Asn Ile Tyr Ser Trp Asn Asp Phe Asp Phe Gln Ala Thr
35 40 45
Leu Asn Lys Gly Lys Ile His Ala Gln Val Tyr Pro Val Thr Val Thr
50 55 60
Gly Met Leu Pro Pro Tyr Glu Pro Val Arg Arg Leu Ile Glu Glu Lys
65 70 75 80
Asn Ser Asn Pro Leu Arg Lys Trp Ile Gln Ser Leu Met Lys Gly Leu
85 90 95

Ser Gly Phe Arg Ser Phe Glu Asp Val Leu Lys Asn Leu Gly Leu His
100 105 110
Lys Tyr Pro Leu Glu Asn Glu Arg Gly Val Tyr Ala Val Pro Tyr Pro
115 120 125
Asn Glu Ile Arg Pro Asp Thr Leu Met Gly Phe Gly Leu Ile Glu Arg
130 135 140
Asn Gly Ala Glu Gly Phe Thr Phe Ser Cys Ala Ala Cys His Ser Ser
145 150 155 160

Asn Leu Phe Gly Lys Thr Val Leu Gly Met Thr Asn Arg Phe Pro Arg
165 170 175
Ala Asn Glu Phe Phe Ile Lys Ala Lys Lys Val Met Pro Leu Met Asp
180 185 190
Pro His Ile Phe Gln Ala Tyr Thr Arg Ala Thr Asp Ala Glu Thr Ala
195 200 205
Leu Leu Val Glu Ser Lys Glu Arg Leu Lys Ser Val Ala Leu Lys Gln
210 215 220

Pro Ile Ala Leu Gly Leu Asp Thr Ser Leu Ala Gln Val Ser Leu Ser
225 230 235 240
Leu Asn Arg Arg Ala Lys Asp Gly Tyr Ala Asn Tyr Ser Asp Lys Ala
245 250 255
Ala Arg Ser Pro Arg Ala Asp Ala Tyr Leu Asp Asn Lys Pro Ala Asp
260 265 270

Ser Lys Pro Ala Val Trp Trp Asn Val Lys Tyr Lys Asn Arg Trp Leu
275 280 285

Ser Asp Gly Ser Val Leu Ser Gly Asn Pro Ile Phe Thr Asn Leu Ile
290 295 300
Trp Asn Glu Ile Gly Arg Gly Ala Asp Leu His Glu Leu Glu Gln Trp
305 310 315 320
Leu Ala Asp Asn Asp His Ile Ile Lys Glu Leu Thr Thr Ala Val Phe
325 330 335
Ala Ser Glu Ala Pro His Ile Thr Asp Phe Tyr Pro Ala Glu Lys Ile
340 345 350

Asp Leu Gly Arg Ala Lys Ala Gly Glu Gln Ile Phe Lys Asn Thr Cys
355 360 365
Ala Lys Cys His Gly His Tyr Glu Lys Ala Trp Asn Leu Pro Gln Ala
370 375 380
Leu Val Leu Ser Ala Ala Glu Arg Leu Lys Thr Val Glu Val Arg Tyr
385 390 395 400
Lys Glu Lys Thr Pro Val Val Asn Val Gly Thr Asp Pro Phe Arg Arg
405 410 415

Gln Gly Met Lys Ser Leu Glu Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ile Ser Lys
420 425 430
Lys Asn Gly Ile Val Ile Lys Ala Gln Glu Gly Tyr Val Pro Pro Pro
435 440 445
Leu Val Gly Ile Trp Ala Arg Trp Pro Tyr Met His Asn Asn Ser Ile
450 455 460
Pro Asn Leu Cys Val Leu Leu Thr Pro Ala Lys Lys Arg Pro Ser Ile
465 470 475 480

Tyr Tyr Ser Gly Glu Ala Leu Asn Lys Asp Thr Asp Tyr Asp Phe Ser
485 490 495
Cys Gly Gly Tyr Pro Ile Gly Asp Lys Thr Pro Lys Ala Trp Lys Thr
500 505 510
Arg Glu His Leu Tyr Asp Thr Arg Asn Pro Gly Met Gly Asn Met Gly

515 520 525

His Asp Glu Gly Ile Phe Ile Lys Asp Gly Lys Glu Ile Leu Ser Ala

530 535 540

Glu Asp Lys Tyr Asn Leu Ile Gln Phe Leu Gln Thr Leu

545 550 555

<210> 277

<211> 813

<212> PRT

<213> Propionibacterium acnes

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 277

Met Phe Gly Thr Pro Ser Arg Arg Thr Phe Leu Thr Ala Ser Ala Leu

1 5 10 15

Ser Ala Met Ala Leu Ala Ala Ser Pro Thr Val Thr Asp Ala Ile Ala

20 25 30

Ala Pro Gly Pro Asp Ser Trp Ser Ala Leu Cys Glu Arg Trp Ile Asp

35 40 45

Ile Ile Thr Gly Arg Arg Ala Ala Arg Thr Ser Asp Pro Arg Ala Arg

50 55 60

Ala Ile Ile Ala Lys Thr Asp Arg Lys Val Ala Glu Ile Leu Thr Asp

65 70 75 80

Leu Val Ser Gly Ser Ser Arg Gln Thr Val Leu Ile Ser Ala Asp Leu

85 90 95

Arg Lys Glu Gln Ser Pro Phe Ile Thr Lys Thr Ala Arg Ala Ile Glu

100 105 110

Ser Met Ala Cys Ala Trp Ala Thr Pro Gly Ser Ser Tyr His Lys Asp

115 120 125

Pro Glu Ile Leu Ser Ala Cys Ile Glu Gly Leu Arg Asp Phe Cys Arg

130 135 140

Leu Arg Tyr Asn Pro Ser Gln Asp Glu Tyr Gly Asn Trp Trp Asp Trp

145 150 155 160

Glu Asp Gly Ala Ser Arg Ala Val Ala Asp Val Met Cys Ile Leu His

165 170 175

Asp Val Leu Pro Pro Glu Val Met Ser Ala Ala Ala Ala Gly Ile Asp

180 185 190

His Phe Ile Pro Asp Pro Trp Phe Gln Gln Pro Ala Ser Val Lys Pro

195 200 205

Thr Ala Asn Pro Val Gln Pro Val Val Ser Thr Gly Ala Asn Arg Met

210 215 220

Asp Leu Thr Arg Ala Val Met Cys Arg Ser Ile Ala Thr Gly Asp Glu

225 230 235 240

Lys Arg Leu Arg His Ala Val Asp Gly Leu Pro Asp Ala Trp Arg Val

245 250 255

Thr Thr Glu Gly Asp Gly Phe Arg Ala Asp Gly Gly Phe Ile Gln His

260 265 270

Ser His Ile Pro Tyr Thr Gly Gly Tyr Gly Asp Val Leu Phe Ser Gly

275 280 285

Leu Ala Met Leu Phe Pro Leu Val Ser Gly Met Arg Phe Asp Ile Val

290 295 300

Glu Ser Ala Arg Lys Ala Phe His Asp Gln Val Glu Arg Gly Phe Ile

305 310 315 320

Pro Val Met Tyr Asn Gly Gln Ile Leu Asp Asp Val Arg Gly Arg Ser

325 330 335

Ile Ser Arg Ile Asn Glu Ser Ala Ala Met His Gly Ile Ser Ile Ala

340 345 350

Arg Ala Met Leu Met Met Ala Asp Ala Leu Pro Thr His Arg Ala Glu

355 360 365

Gln Trp Arg Gly Ile Val His Gly Trp Met Ala Arg Asn Thr Phe Asp

370 375 380

His Leu Ser Glu Pro Ser Thr Leu Val Asp Ile Ser Leu Phe Asp Ala

385 390 395 400

Ala Ala Lys Ala Arg Pro Val Pro Glu Ser Ser Thr Pro Ser Tyr Phe

405 410 415

Ala Ser Met Asp Arg Leu Val His Arg Thr Ala Asp Trp Leu Ile Thr

420 425 430

Val Ser Asn Cys Ser Asp Arg Ile Ala Trp Tyr Glu Tyr Gly Asn Gly

435 440 445

Glu Asn Glu Trp Ala Ser Arg Thr Ser Gln Gly Met Arg Tyr Leu Leu

450 455 460

Leu Pro Gly Asp Met Gly Gln Tyr Glu Asp Gly Tyr Trp Ala Thr Val

465 470 475 480

Asp Tyr Ser Ala Pro Thr Gly Thr Thr Val Asp Ser Thr Pro Leu Lys

485 490 495

Arg Ala Val Gly Ala Ser Trp Ala Ala Lys Thr Pro Thr Asn Glu Trp

500 505 510

Ser Gly Gly Leu Ala Ser Gly Ser Trp Ser Ala Ala Ala Ser His Ile

515 520 525

Thr Ser Gln Asp Ser Ala Leu Lys Ala Arg Arg Leu Trp Val Gly Leu

530 535 540

Lys Asp Ala Met Val Glu Leu Thr Thr Asp Val Thr Thr Asp Ala Ser

545 550 555 560

Arg Ala Ile Thr Val Val Glu His Arg Lys Val Ala Ser Ser Ser Thr

565 570 575

Lys Leu Leu Val Asp Gly Asn Arg Val Ser Ser Ala Thr Ser Phe Gln

580 585 590

Asn Pro Arg Trp Ala His Leu Asp Gly Val Gly Gly Tyr Val Phe Ala

595 600 605

Thr Asp Thr Asp Leu Ser Ala Asp Val Ala Thr Arg Lys Gly Thr Trp

610 615 620

Ile Asp Val Asn Pro Ser Arg Lys Val Lys Gly Ala Asp Glu Val Ile

625 630 635 640

Glu Arg Ala Tyr Ala Ser Leu His Val Thr His His Asp Arg Pro Val

645 650 655

Ala Trp Ala Leu Leu Pro Thr Ala Ser Arg Ser His Thr Met Ala Leu
660 665 670
Ala Thr Arg Pro Gly Val Glu Pro Phe Thr Val Leu Arg Asn Asp Ala

675 680 685
Thr Val Gln Ala Val Arg Ser Ala Gly Ala Leu Leu Thr Lys Asp Pro
690 695 700
Thr Val Val Thr Thr Leu Ala Phe Trp Lys Pro Ala Thr Cys Gly Gly
705 710 715 720
Val Ala Val Asn Arg Pro Ala Leu Val Gln Thr Arg Glu Ser Ala Asn
725 730 735
Gln Met Glu Val Val Ile Val Glu Pro Thr Gln Lys Arg Gly Ser Leu

740 745 750
Thr Val Thr Ile Glu Gly Ser Trp Lys Val Lys Thr Ala Asp Ser His
755 760 765
Val Asp Val Ser Cys Glu Asn Ala Ala Gly Thr Leu His Val Asp Thr
770 775 780
Ala Gly Leu Gly Gly Gln Ser Val Arg Val Thr Leu Ala Arg Gln Val
785 790 795 800
Thr Gln Thr Pro Ser Gly Gly Gly Arg His Asp Arg Ala

805 810
<210> 278
<211> 1072
<212> PRT
<213> Streptococcus agalactiae
<220>
<223> hyaluronan lyase
<400> 278
Met Glu Ile Lys Lys Lys Tyr Arg Ile Met Leu Tyr Ser Ala Leu Ile
1 5 10 15
Leu Gly Thr Ile Leu Val Asn Asn Ser Tyr Gln Ala Lys Ala Glu Glu
20 25 30
Leu Thr Lys Thr Thr Ser Thr Ser Gln Ile Arg Asp Thr Gln Thr Asn

35 40 45

Asn Ile Glu Val Leu Gln Thr Glu Ser Thr Thr Val Lys Glu Thr Ser
50 55 60
Thr Thr Thr Thr Gln Gln Asp Leu Ser Asn Pro Thr Ala Ser Thr Ala
65 70 75 80
Thr Ala Thr Ala Thr His Ser Thr Met Lys Gln Val Val Asp Asn Gln
85 90 95
Thr Gln Asn Lys Glu Leu Val Lys Asn Gly Asp Phe Asn Gln Thr Asn
100 105 110

Pro Val Ser Gly Ser Trp Ser His Thr Ser Ala Arg Glu Trp Ser Ala
115 120 125
Trp Ile Asp Lys Glu Asn Thr Ala Asp Lys Ser Pro Ile Ile Gln Arg
130 135 140
Thr Glu Gln Gly Gln Val Ser Leu Ser Ser Asp Lys Gly Phe Arg Gly
145 150 155 160
Ala Val Thr Gln Lys Val Asn Ile Asp Pro Thr Lys Lys Tyr Glu Val
165 170 175

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

Thr Gly Ser Ala Thr Phe Asp Asn Ile Ser Met Lys Ala Lys Gly Pro
245 250 255
Lys Asp Ser Glu His Pro Gln Pro Val Thr Thr Gln Ile Glu Glu Ser
260 265 270
Val Asn Thr Ala Leu Asn Lys Asn Tyr Val Phe Asn Lys Ala Asp Tyr
275 280 285

Gln Tyr Thr Leu Thr Asn Pro Ser Leu Gly Lys Ile Val Gly Gly Ile
290 295 300

Leu Tyr Pro Asn Ala Thr Gly Ser Thr Thr Val Lys Ile Ser Asp Lys
305 310 315 320
Ser Gly Lys Ile Ile Lys Glu Val Pro Leu Ser Val Thr Ala Ser Thr
325 330 335
Glu Asp Lys Phe Thr Lys Leu Leu Asp Lys Trp Asn Asp Val Thr Ile
340 345 350
Gly Asn His Val Tyr Asp Thr Asn Asp Ser Asn Met Gln Lys Ile Asn
355 360 365

Gln Lys Leu Asp Glu Thr Asn Ala Lys Asn Ile Lys Thr Ile Lys Leu
370 375 380
Asp Ser Asn His Thr Phe Leu Trp Lys Asp Leu Asp Asn Leu Asn Asn
385 390 395 400
Ser Ala Gln Leu Thr Ala Thr Tyr Arg Arg Leu Glu Asp Leu Ala Lys
405 410 415
Gln Ile Thr Asn Pro His Ser Thr Ile Tyr Lys Asn Glu Lys Ala Ile
420 425 430

Arg Thr Val Lys Glu Ser Leu Ala Trp Leu His Gln Asn Phe Tyr Asn
435 440 445
Val Asn Lys Asp Ile Glu Gly Ser Ala Asn Trp Trp Asp Phe Glu Ile
450 455 460
Gly Val Pro Arg Ser Ile Thr Ala Thr Leu Ala Leu Met Asn Asn Tyr
465 470 475 480
Phe Thr Asp Ala Glu Ile Lys Thr Tyr Thr Asp Pro Ile Glu His Phe
485 490 495

Val Pro Asp Ala Gly Tyr Phe Arg Lys Thr Leu Asp Asn Pro Phe Lys
500 505 510
Ala Leu Gly Gly Asn Leu Val Asp Met Gly Arg Val Lys Ile Ile Glu
515 520 525
Gly Leu Leu Arg Lys Asp Asn Thr Ile Ile Glu Lys Thr Ser His Ser

530 535 540

Leu Lys Asn Leu Phe Thr Thr Ala Thr Lys Ala Glu Gly Phe Tyr Ala
545 550 555 560

Asp Gly Ser Tyr Ile Asp His Thr Asn Val Ala Tyr Thr Gly Ala Tyr
565 570 575

Gly Asn Val Leu Ile Asp Gly Leu Thr Gln Leu Leu Pro Ile Ile Gln
580 585 590

Glu Thr Asp Tyr Lys Ile Ser Asn Gln Glu Leu Asp Met Val Tyr Lys
595 600 605

Trp Ile Asn Gln Ser Phe Leu Pro Leu Ile Val Lys Gly Glu Leu Met
610 615 620

Asp Met Ser Arg Gly Arg Ser Ile Ser Arg Glu Ala Ala Ser Ser His
625 630 635 640

Ala Ala Ala Val Glu Val Leu Arg Gly Phe Leu Arg Leu Ala Asn Met
645 650 655

Ser Asn Glu Glu Arg Asn Leu Asp Leu Lys Ser Thr Ile Lys Thr Ile
660 665 670

Ile Thr Ser Asn Lys Phe Tyr Asn Val Phe Asn Asn Leu Lys Ser Tyr
675 680 685

Ser Asp Ile Ala Asn Met Asn Lys Met Leu Asn Asp Ser Thr Val Ala
690 695 700

Thr Lys Pro Leu Lys Ser Asn Leu Ser Thr Phe Asn Ser Met Asp Arg
705 710 715 720

Leu Ala Tyr Tyr Asn Ala Glu Lys Asp Phe Gly Phe Ala Leu Ser Leu
725 730 735

His Ser Lys Arg Thr Leu Asn Tyr Glu Gly Met Asn Asp Glu Asn Thr
740 745 750

Arg Gly Trp Tyr Thr Gly Asp Gly Met Phe Tyr Leu Tyr Asn Ser Asp
755 760 765

Gln Ser His Tyr Ser Asn His Phe Trp Pro Thr Val Asn Pro Tyr Lys
770 775 780

Met Ala Gly Thr Thr Glu Lys Asp Ala Lys Arg Glu Asp Thr Thr Lys
785 790 795 800
Glu Phe Met Ser Lys His Ser Lys Asp Ala Lys Glu Lys Thr Gly Gln
805 810 815

Val Thr Gly Thr Ser Asp Phe Val Gly Ser Val Lys Leu Asn Asp His
820 825 830
Phe Ala Leu Ala Ala Met Asp Phe Thr Asn Trp Asp Arg Thr Leu Thr
835 840 845
Ala Gln Lys Gly Trp Val Ile Leu Asn Asp Lys Ile Val Phe Leu Gly
850 855 860
Ser Asn Ile Lys Asn Thr Asn Gly Ile Gly Asn Val Ser Thr Thr Ile
865 870 875 880

Asp Gln Arg Lys Asp Asp Ser Lys Thr Pro Tyr Thr Thr Tyr Val Asn
885 890 895
Gly Lys Thr Ile Asp Leu Lys Gln Ala Ser Ser Gln Gln Phe Thr Asp
900 905 910
Thr Lys Ser Val Phe Leu Glu Ser Lys Glu Pro Gly Arg Asn Ile Gly
915 920 925
Tyr Ile Phe Phe Lys Asn Ser Thr Ile Asp Ile Glu Arg Lys Glu Gln
930 935 940

Thr Gly Thr Trp Asn Ser Ile Asn Arg Thr Ser Lys Asn Thr Ser Ile
945 950 955 960
Val Ser Asn Pro Phe Ile Thr Ile Ser Gln Lys His Asp Asn Lys Gly
965 970 975
Asp Ser Tyr Gly Tyr Met Met Val Pro Asn Ile Asp Arg Thr Ser Phe
980 985 990
Asp Lys Leu Ala Asn Ser Lys Glu Val Glu Leu Leu Glu Asn Ser Ser
995 1000 1005

Lys Gln Gln Val Ile Tyr Asp Lys Asn Ser Gln Thr Trp Ala Val Ile
1010 1015 1020
Lys His Asp Asn Gln Glu Ser Leu Ile Asn Asn Gln Phe Lys Met Asn

1025 1030 1035 1040

Lys Ala Gly Leu Tyr Leu Val Gln Lys Val Gly Asn Asp Tyr Gln Asn

1045 1050 1055

Val Tyr Tyr Gln Pro Gln Thr Met Thr Lys Thr Asp Gln Leu Ala Ile

1060 1065 1070

<210> 279

<211> 1072

<212> PRT

<213> Streptococcus agalactiae 18RS21

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 279

Met Glu Ile Lys Lys Lys His Arg Ile Met Leu Tyr Ser Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Gly Thr Ile Leu Val Asn Asn Ser Tyr Gln Ala Lys Ala Glu Glu

20 25 30

Leu Thr Lys Thr Thr Ser Thr Ser Gln Ile Arg Asp Thr Gln Thr Asn

35 40 45

Asn Ile Glu Val Leu Gln Thr Glu Ser Thr Thr Val Lys Glu Thr Ser

50 55 60

Thr Thr Thr Thr Gln Gln Asp Leu Ser Asn Pro Thr Ala Ser Thr Ala

65 70 75 80

Thr Ala Thr Ala Thr His Ser Thr Met Lys Gln Val Val Asp Asn Gln

85 90 95

Thr Gln Asn Lys Glu Leu Val Lys Asn Gly Asp Phe Asn Gln Thr Asn

100 105 110

Pro Val Ser Gly Ser Trp Ser His Thr Ser Ala Arg Glu Trp Ser Ala

115 120 125

Trp Ile Asp Lys Glu Asn Thr Ala Asp Lys Ser Pro Ile Ile Gln Arg

130 135 140

Thr Glu Gln Gly Gln Val Ser Leu Ser Ser Asp Lys Gly Phe Arg Gly

145 150 155 160

Ala Val Thr Gln Lys Val Asn Ile Asp Pro Thr Lys Lys Tyr Glu Val
165 170 175

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

Thr Gly Ser Ala Thr Phe Asp Asn Ile Ser Met Lys Ala Lys Gly Pro
245 250 255
Lys Asp Ser Glu His Pro Gln Pro Val Thr Thr Gln Ile Glu Glu Ser
260 265 270
Val Asn Thr Ala Leu Asn Lys Asn Tyr Val Phe Asn Lys Ala Asp Tyr
275 280 285
Gln Tyr Thr Leu Thr Asn Pro Ser Leu Gly Lys Ile Val Gly Gly Ile
290 295 300

Leu Tyr Pro Asn Ala Thr Gly Ser Thr Thr Val Lys Ile Ser Asp Lys
305 310 315 320
Ser Gly Lys Ile Ile Lys Glu Val Pro Leu Ser Val Thr Ala Ser Thr
325 330 335
Glu Asp Lys Phe Thr Lys Leu Leu Asp Lys Trp Asn Asp Val Thr Ile
340 345 350
Gly Asn His Val Tyr Asp Thr Asn Asp Ser Asn Met Gln Lys Ile Asn
355 360 365

Gln Lys Leu Asp Glu Thr Asn Ala Lys Asn Ile Lys Thr Ile Lys Leu
370 375 380
Asp Ser Asn His Thr Phe Leu Trp Lys Asp Leu Asp Asn Leu Asn Asn
385 390 395 400
Ser Ala Gln Leu Thr Ala Thr Tyr Arg Arg Leu Glu Asp Leu Ala Lys

405 410 415

Gln Ile Thr Asn Pro His Ser Thr Ile Tyr Lys Asn Glu Lys Ala Ile
420 425 430

Arg Thr Val Lys Glu Ser Leu Ala Trp Leu His Gln Asn Phe Tyr Asn
435 440 445

Val Asn Lys Asp Ile Glu Gly Ser Ala Asn Trp Trp Asp Phe Glu Ile
450 455 460

Gly Val Pro Arg Ser Ile Thr Ala Thr Leu Ala Leu Met Asn Asn Tyr
465 470 475 480

Phe Thr Asp Ala Glu Ile Lys Thr Tyr Thr Asp Pro Ile Glu His Phe
485 490 495

Val Pro Asp Ala Gly Tyr Phe Arg Lys Thr Leu Asp Asn Pro Phe Lys
500 505 510

Ala Leu Gly Gly Asn Leu Val Asp Met Gly Arg Val Lys Ile Ile Glu
515 520 525

Gly Leu Leu Arg Lys Asp Asn Thr Ile Ile Glu Lys Thr Ser His Ser
530 535 540

Leu Lys Asn Leu Phe Thr Thr Ala Thr Lys Ala Glu Gly Phe Tyr Ala
545 550 555 560

Asp Gly Ser Tyr Ile Asp His Thr Asn Val Ala Tyr Thr Gly Ala Tyr
565 570 575

Gly Asn Val Leu Ile Asp Gly Leu Thr Gln Leu Leu Pro Ile Ile Gln
580 585 590

Glu Thr Asp Tyr Lys Ile Ser Asn Gln Glu Leu Asp Met Val Tyr Lys
595 600 605

Trp Ile Asn Gln Ser Phe Leu Pro Leu Ile Val Lys Gly Glu Leu Met
610 615 620

Asp Met Ser Arg Gly Arg Ser Ile Ser Arg Glu Ala Ala Ser Ser His
625 630 635 640

Ala Ala Ala Val Glu Val Leu Arg Gly Phe Leu Arg Leu Ala Asn Met
645 650 655

Ser Asn Glu Glu Arg Asn Leu Asp Leu Ile Ser Thr Ile Lys Thr Ile
660 665 670
Ile Thr Ser Asn Lys Phe Tyr Asn Val Phe Asn Asn Leu Lys Ser Tyr
675 680 685

Ser Asp Ile Ala Asn Met Asn Lys Met Leu Asn Asp Ser Thr Val Ala
690 695 700
Thr Lys Pro Leu Lys Ser Asn Leu Ser Thr Phe Asn Ser Met Asp Arg
705 710 715 720
Leu Ala Tyr Tyr Asn Ala Glu Lys Asp Phe Gly Phe Ala Leu Ser Leu
725 730 735
His Ser Lys Arg Thr Leu Asn Tyr Glu Gly Met Asn Asp Glu Asn Thr
740 745 750

Arg Gly Trp Tyr Thr Gly Asp Gly Met Phe Tyr Leu Tyr Asn Ser Asp
755 760 765
Gln Ser His Tyr Ser Asn His Phe Trp Pro Thr Val Asn Pro Tyr Lys
770 775 780
Met Ala Gly Thr Thr Glu Lys Asp Ala Lys Arg Glu Asp Thr Thr Lys
785 790 795 800
Glu Phe Met Ser Lys His Ser Lys Asp Ala Lys Glu Lys Thr Gly Gln
805 810 815

Val Thr Gly Thr Ser Asp Phe Val Gly Ser Val Lys Leu Asn Asp His
820 825 830
Phe Ala Leu Ala Ala Met Asp Phe Thr Asn Trp Asp Arg Thr Leu Thr
835 840 845
Ala Gln Lys Gly Trp Val Ile Leu Asn Asp Lys Ile Val Phe Leu Gly
850 855 860
Ser Asn Ile Lys Asn Thr Asn Gly Ile Gly Asn Val Ser Thr Thr Ile
865 870 875 880

Asp Gln Arg Lys Asp Asp Ser Lys Thr Pro Tyr Thr Thr Tyr Val Asn
885 890 895
Gly Lys Thr Ile Asp Leu Lys Gln Ala Ser Ser Gln Gln Phe Thr Asp

900 905 910

Thr Lys Ser Val Phe Leu Glu Ser Lys Glu Pro Gly Arg Asn Ile Gly

915 920 925

Tyr Ile Phe Phe Lys Asn Ser Thr Ile Asp Ile Glu Arg Lys Glu Gln

930 935 940

Thr Gly Thr Trp Asn Ser Ile Asn Arg Thr Ser Lys Asn Thr Ser Ile

945 950 955 960

Val Ser Asn Pro Phe Ile Thr Ile Ser Gln Lys His Asp Asn Lys Gly

965 970 975

Asp Ser Tyr Gly Tyr Met Met Val Pro Asn Ile Asp Arg Thr Ser Phe

980 985 990

Asp Lys Leu Ala Asn Ser Lys Glu Val Glu Leu Leu Glu Asn Ser Ser

995 1000 1005

Lys Gln Gln Val Ile Tyr Asp Lys Asn Ser Gln Thr Trp Ala Val Ile

1010 1015 1020

Lys His Asp Asn Gln Glu Ser Leu Ile Asn Asn Gln Phe Lys Met Asn

1025 1030 1035 1040

Lys Ala Gly Leu Tyr Leu Val Gln Lys Val Gly Asn Asp Tyr Gln Asn

1045 1050 1055

Val Tyr Tyr Gln Pro Gln Thr Met Thr Lys Thr Asp Gln Leu Ala Ile

1060 1065 1070

<210> 280

<211> 1081

<212> PRT

<213> Streptococcus agalactiae serotype Ia

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 280

Met Glu Ile Lys Lys Lys His Arg Ile Met Leu Tyr Ser Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Gly Thr Ile Leu Val Asn Asn Ser Tyr Gln Ala Lys Ala Glu Glu

20 25 30

Phe Thr Lys Thr Thr Ser Thr Ser Gln Ile Arg Asp Thr Gln Thr Asn
35 40 45

Asn Val Glu Val Pro Gln Thr Glu Ser Thr Thr Val Lys Gly Thr Ser
50 55 60
Thr Thr Thr Thr Gln Gln Asp Leu Ser Asn Ser Thr Ala Ser Thr Ala
65 70 75 80
Thr Ala Thr Ala Thr His Ser Thr Met Lys Gln Val Val Asp Asn Gln
85 90 95
Thr Gln Asn Lys Glu Leu Val Lys Asn Gly Asp Phe Lys Glu Lys Ile
100 105 110

Ile Asp Lys Lys Ile Asp Lys Lys Ser Gln Trp Thr Asn Leu Tyr Gly
115 120 125
Ala Lys Asp Trp Asn Thr Tyr Ile Asp Gln Thr Lys Ser Val Asn Lys
130 135 140
Ser Pro Ile Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Gln Val Ser Leu Ser Ser
145 150 155 160
Asp Lys Gly Phe Arg Gly Ala Val Thr Gln Lys Val Asn Ile Asp Pro
165 170 175

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

Leu Tyr Tyr Glu Lys Gly Thr Gly Ser Val Thr Phe Asp Asn Ile Ser
245 250 255
Met Lys Ala Lys Gly Pro Lys Asp Ser Glu His Pro Gln Pro Val Thr
260 265 270
Thr Gln Ile Glu Glu Ser Val Asn Thr Ala Leu Asn Lys Asn Tyr Val

275 280 285

Phe Asn Lys Ala Asp Tyr Gln Tyr Thr Leu Thr Asn Pro Ser Leu Gly

290 295 300

Lys Ile Val Gly Gly Ile Leu Tyr Pro Ser Ala Thr Gly Ser Thr Thr

305 310 315 320

Val Lys Ile Ser Asp Lys Ser Gly Lys Ile Ile Lys Glu Val Pro Leu

325 330 335

Ser Val Thr Ala Ser Thr Glu Asp Asn Phe Thr Lys Leu Leu Asp Lys

340 345 350

Trp Asn Asp Val Thr Ile Gly Asn His Val Tyr Asp Thr Asn Asp Ser

355 360 365

Asn Met Gln Lys Leu Asn Gln Lys Leu Asp Glu Thr Asn Ala Lys Asn

370 375 380

Ile Lys Asp Ile Lys Leu Asp Ser Asn Arg Thr Phe Leu Trp Glu Asp

385 390 395 400

Leu Lys Gly Leu Asn Asn Ser Ala Gln Leu Thr Ala Thr Tyr Arg Arg

405 410 415

Leu Glu Asp Leu Ala Lys Gln Ile Thr Asn Pro His Ser Thr Ile Tyr

420 425 430

Lys Asn Glu Lys Ala Ile Arg Thr Val Lys Glu Ser Leu Ala Trp Leu

435 440 445

His Gln Asn Phe Tyr Asn Val Asn Lys Asp Ile Glu Gly Ser Ala Asn

450 455 460

Trp Trp Asp Phe Glu Ile Gly Val Pro Arg Ser Ile Thr Ala Thr Leu

465 470 475 480

Ala Leu Met Asn Asn Tyr Phe Thr Asp Ala Glu Ile Lys Thr Tyr Thr

485 490 495

Asp Pro Ile Glu His Phe Val Pro Asp Ala Gly Tyr Phe Arg Lys Thr

500 505 510

Leu Val Asn Pro Phe Lys Ala Leu Gly Gly Asn Leu Val Asp Met Gly

515 520 525

Arg Val Lys Ile Ile Glu Gly Leu Leu Arg Lys Asp Asn Thr Ile Ile
530 535 540
Lys Lys Thr Ser His Ser Leu Lys Asn Leu Phe Thr Thr Ala Thr Lys
545 550 555 560

Ala Glu Gly Phe Tyr Ala Asp Gly Ser Tyr Ile Asp His Thr Asn Val
565 570 575
Ala Tyr Thr Gly Ala Tyr Gly Asn Val Leu Ile Asp Gly Leu Thr Gln
580 585 590
Leu Leu Pro Ile Ile Gln Glu Thr Asp Tyr Lys Ile Ser Asn Gln Glu
595 600 605
Leu Asp Met Val Tyr Lys Trp Ile Asn Gln Ser Phe Leu Pro Leu Ile
610 615 620

Val Lys Gly Glu Leu Met Asp Met Ser Arg Gly Arg Ser Ile Ser Arg
625 630 635 640
Glu Ala Ala Ser Ser His Ala Ala Ala Val Glu Val Leu Arg Gly Phe
645 650 655
Leu Arg Leu Ala Asn Met Ser Asn Glu Glu Arg Asn Leu Asp Leu Lys
660 665 670
Ser Thr Ile Lys Thr Ile Ile Thr Ser Asn Lys Phe Tyr Asn Val Phe
675 680 685

Asn Asn Leu Lys Ser Tyr Ser Asp Ile Ala Asn Met Asn Lys Leu Leu
690 695 700
Asn Asp Ser Thr Val Ala Thr Lys Pro Leu Lys Ser Asn Leu Ser Thr
705 710 715 720
Phe Asn Ser Met Asp Arg Leu Ala Tyr Tyr Asn Ala Glu Lys Asp Phe
725 730 735
Gly Phe Ala Leu Ser Leu His Ser Lys Arg Thr Leu Asn Tyr Glu Gly
740 745 750

Met Asn Asp Glu Asn Thr Arg Gly Trp Tyr Thr Gly Asp Gly Met Phe
755 760 765
Tyr Leu Tyr Asn Ser Asp Gln Ser His Tyr Ser Asn His Phe Trp Pro

770 775 780

Thr Val Asn Pro Tyr Lys Met Ala Gly Thr Thr Glu Lys Asp Thr Gly
785 790 795 800

Arg Glu Asp Thr Ile Lys Lys Leu Met Asn Arg Tyr Asp Lys Thr Asn
805 810 815

Lys Asn Ser Lys Val Met Thr Gly Gln Val Thr Gly Thr Ser Asp Phe
820 825 830

Val Gly Ser Val Lys Leu Asn Asp His Phe Ala Leu Ala Ala Met Asp
835 840 845

Phe Thr Asn Trp Asp Arg Thr Leu Thr Ala Gln Lys Gly Trp Val Ile
850 855 860

Leu Asn Asp Lys Ile Val Phe Leu Gly Ser Asn Ile Lys Asn Thr Asn
865 870 875 880

Gly Val Gly Asn Val Ser Thr Thr Ile Asp Gln Arg Lys Asp Asp Ser
885 890 895

Lys Thr Pro Tyr Thr Thr Tyr Val Asn Gly Lys Thr Val Asp Leu Lys
900 905 910

Gln Ala Ser Ser Gln Gln Phe Thr Asp Thr Lys Ser Val Phe Leu Glu
915 920 925

Ser Lys Glu Pro Gly Arg Asn Ile Gly Tyr Ile Phe Phe Lys Asn Ser
930 935 940

Thr Ile Asp Ile Glu Arg Lys Glu Gln Thr Gly Thr Trp Asn Ser Ile
945 950 955 960

Asn Arg Thr Ser Lys Asn Thr Ser Ile Val Ser Asn Pro Phe Ile Thr
965 970 975

Ile Ser Gln Lys His Asp Asn Lys Gly Asp Ser Tyr Gly Tyr Met Met
980 985 990

Val Pro Asn Ile Asp Arg Thr Ser Phe Asp Lys Leu Ala Asn Ser Lys
995 1000 1005

Glu Val Glu Leu Leu Glu Asn Ser Ser Lys Gln Gln Val Ile Tyr Asp
1010 1015 1020

Lys Asn Ser Gln Thr Trp Ala Val Ile Lys His Asp Asn Gln Glu Ser
1025 1030 1035 1040
Leu Ile Asn Asn Gln Phe Lys Met Asn Lys Ala Gly Leu Tyr Leu Val
1045 1050 1055
Gln Lys Val Gly Asn Asp Tyr Gln Asn Val Tyr Tyr Gln Pro Gln Thr
1060 1065 1070

Met Thr Lys Thr Asp Gln Leu Ala Ile
1075 1080

<210> 281
<211> 984
<212> PRT
<213> Streptococcus agalactiae serotype III
<220>
<223> hyaluronan lyase
<400> 281
Met Lys Gln Val Val Asp Asn Gln Thr Gln Asn Lys Glu Leu Val Lys
1 5 10 15
Asn Gly Asp Phe Asn Gln Thr Asn Pro Val Ser Gly Ser Trp Ser His
20 25 30
Thr Ser Ala Arg Glu Trp Ser Ala Trp Ile Asp Lys Glu Asn Thr Ala

35 40 45
Asp Lys Ser Pro Ile Ile Gln Arg Thr Glu Gln Gly Gln Val Ser Leu
50 55 60
Ser Ser Asp Lys Gly Phe Arg Gly Ala Val Thr Gln Lys Val Asn Ile
65 70 75 80
Asp Pro Thr Lys Lys Tyr Glu Val Lys Phe Asp Ile Glu Thr Ser Asn
85 90 95
Lys Ala Gly Gln Ala Phe Leu Arg Ile Met Glu Lys Lys Asp Asn Asn

100 105 110
Thr Arg Leu Trp Leu Ser Glu Met Thr Ser Gly Thr Thr Asn Lys His
115 120 125
Thr Leu Thr Lys Ile Tyr Asn Pro Lys Leu Asn Val Ser Glu Val Thr

130 135 140

Leu Glu Leu Tyr Tyr Glu Lys Gly Thr Gly Ser Ala Thr Phe Asp Asn

145 150 155 160

Ile Ser Met Lys Ala Lys Gly Pro Lys Asp Ser Glu His Pro Gln Pro

165 170 175

Val Thr Thr Gln Ile Glu Glu Ser Val Asn Thr Ala Leu Asn Lys Asn

180 185 190

Tyr Val Phe Asn Lys Ala Asp Tyr Gln Tyr Thr Leu Thr Asn Pro Ser

195 200 205

Leu Gly Lys Ile Val Gly Gly Ile Leu Tyr Pro Asn Ala Thr Gly Ser

210 215 220

Thr Thr Val Lys Ile Ser Asp Lys Ser Gly Lys Ile Ile Lys Glu Val

225 230 235 240

Pro Leu Ser Val Thr Ala Ser Thr Glu Asp Lys Phe Thr Lys Leu Leu

245 250 255

Asp Lys Trp Asn Asp Val Thr Ile Gly Asn His Val Tyr Asp Thr Asn

260 265 270

Asp Ser Asn Met Gln Lys Ile Asn Gln Lys Leu Asp Glu Thr Asn Ala

275 280 285

Lys Asn Ile Lys Thr Ile Lys Leu Asp Ser Asn His Thr Phe Leu Trp

290 295 300

Lys Asp Leu Asp Asn Leu Asn Asn Ser Ala Gln Leu Thr Ala Thr Tyr

305 310 315 320

Arg Arg Leu Glu Asp Leu Ala Lys Gln Ile Thr Asn Pro His Ser Thr

325 330 335

Ile Tyr Lys Asn Glu Lys Ala Ile Arg Thr Val Lys Glu Ser Leu Ala

340 345 350

Trp Leu His Gln Asn Phe Tyr Asn Val Asn Lys Asp Ile Glu Gly Ser

355 360 365

Ala Asn Trp Trp Asp Phe Glu Ile Gly Val Pro Arg Ser Ile Thr Ala

370 375 380

Thr Leu Ala Leu Met Asn Asn Tyr Phe Thr Asp Ala Glu Ile Lys Thr
385 390 395 400
Tyr Thr Asp Pro Ile Glu His Phe Val Pro Asp Ala Gly Tyr Phe Arg
405 410 415
Lys Thr Leu Asp Asn Pro Phe Lys Ala Leu Gly Gly Asn Leu Val Asp

420 425 430
Met Gly Arg Val Lys Ile Ile Glu Gly Leu Leu Arg Lys Asp Asn Thr
435 440 445
Ile Ile Glu Lys Thr Ser His Ser Leu Lys Asn Leu Phe Thr Thr Ala
450 455 460
Thr Lys Ala Glu Gly Phe Tyr Ala Asp Gly Ser Tyr Ile Asp His Thr
465 470 475 480
Asn Val Ala Tyr Thr Gly Ala Tyr Gly Asn Val Leu Ile Asp Gly Leu

485 490 495
Thr Gln Leu Leu Pro Ile Ile Gln Glu Thr Asp Tyr Lys Ile Ser Asn
500 505 510
Gln Glu Leu Asp Met Val Tyr Lys Trp Ile Asn Gln Ser Phe Leu Pro
515 520 525
Leu Ile Val Lys Gly Glu Leu Met Asp Met Ser Arg Gly Arg Ser Ile
530 535 540
Ser Arg Glu Ala Ala Ser Ser His Ala Ala Ala Val Glu Val Leu Arg

545 550 555 560
Gly Phe Leu Arg Leu Ala Asn Met Ser Asn Glu Glu Arg Asn Leu Asp
565 570 575
Leu Lys Ser Thr Ile Lys Thr Ile Ile Thr Ser Asn Lys Phe Tyr Asn
580 585 590
Val Phe Asn Asn Leu Lys Ser Tyr Ser Asp Ile Ala Asn Met Asn Lys
595 600 605
Met Leu Asn Asp Ser Thr Val Ala Thr Lys Pro Leu Lys Ser Asn Leu

610 615 620
Ser Thr Phe Asn Ser Met Asp Arg Leu Ala Tyr Tyr Asn Ala Glu Lys

625 630 635 640

Asp Phe Gly Phe Ala Leu Ser Leu His Ser Lys Arg Thr Leu Asn Tyr

645 650 655

Glu Gly Met Asn Asp Glu Asn Thr Arg Asp Trp Tyr Thr Gly Asp Gly

660 665 670

Met Phe Tyr Leu Tyr Asn Ser Asp Gln Ser His Tyr Ser Asn His Phe

675 680 685

Trp Pro Thr Val Asn Pro Tyr Lys Met Ala Gly Thr Thr Glu Lys Asp

690 695 700

Ala Lys Arg Glu Asp Thr Thr Lys Glu Phe Met Ser Lys His Ser Lys

705 710 715 720

Asp Ala Lys Glu Lys Thr Gly Gln Val Thr Gly Thr Ser Asp Phe Val

725 730 735

Gly Ser Val Lys Leu Asn Asp His Phe Ala Leu Ala Ala Met Asp Phe

740 745 750

Thr Asn Trp Asp Arg Thr Leu Thr Ala Gln Lys Gly Trp Val Ile Leu

755 760 765

Asn Asp Lys Ile Val Phe Leu Gly Ser Asn Ile Lys Asn Thr Asn Gly

770 775 780

Ile Gly Asn Val Ser Thr Thr Ile Asp Gln Arg Lys Asp Asp Ser Lys

785 790 795 800

Thr Pro Tyr Thr Thr Tyr Val Asn Gly Lys Thr Ile Asp Leu Lys Gln

805 810 815

Ala Ser Ser Gln Gln Phe Thr Asp Thr Lys Ser Val Phe Leu Glu Ser

820 825 830

Lys Glu Pro Gly Arg Asn Ile Gly Tyr Ile Phe Phe Lys Asn Ser Thr

835 840 845

Ile Asp Ile Glu Arg Lys Glu Gln Thr Gly Thr Trp Asn Ser Ile Asn

850 855 860

Arg Thr Ser Lys Asn Thr Ser Ile Val Ser Asn Pro Phe Ile Thr Ile

865 870 875 880

Ser Gln Lys His Asp Asn Lys Gly Asp Ser Tyr Gly Tyr Met Met Val
885 890 895

Pro Asn Ile Asp Arg Thr Ser Phe Asp Lys Leu Ala Asn Ser Lys Glu
900 905 910

Val Glu Leu Leu Glu Asn Ser Ser Lys Gln Gln Val Ile Tyr Asp Lys
915 920 925

Asn Ser Gln Thr Trp Ala Val Ile Lys His Asp Asn Gln Glu Ser Leu
930 935 940

Ile Asn Asn Gln Phe Lys Met Asn Lys Ala Gly Leu Tyr Leu Val Gln
945 950 955 960

Lys Val Gly Asn Asp Tyr Gln Asn Val Tyr Tyr Gln Pro Gln Thr Met
965 970 975

Thr Lys Thr Asp Gln Leu Ala Ile
980

<210> 282

<211> 807

<212> PRT

<213> Staphylococcus aureus (strain COL)

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 282

Met Thr Tyr Arg Ile Lys Lys Trp Gln Lys Leu Ser Thr Ile Thr Leu
1 5 10 15

Leu Met Ala Gly Val Ile Thr Leu Asn Gly Gly Glu Phe Arg Ser Val
20 25 30

Asp Lys His Gln Ile Ala Val Ala Asp Thr Asn Val Gln Thr Pro Asp
35 40 45

Tyr Glu Lys Leu Arg Asn Thr Trp Leu Asp Val Asn Tyr Gly Tyr Asp
50 55 60

Lys Tyr Asp Glu Asn Asn Pro Asp Met Lys Lys Lys Phe Asp Ala Thr
65 70 75 80

Glu Lys Glu Ala Thr Asn Leu Leu Lys Glu Met Lys Thr Glu Ser Gly

85 90 95

Arg Lys Tyr Leu Trp Ser Gly Ala Glu Thr Leu Glu Thr Asn Ser Ser

100 105 110

His Met Thr Arg Thr Tyr Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ala Glu Ala Met

115 120 125

Arg Asn Pro Lys Thr Thr Leu Asn Thr Asp Glu Asn Lys Lys Lys Val

130 135 140

Lys Asp Ala Leu Glu Trp Leu His Lys Asn Ala Tyr Gly Lys Glu Pro

145 150 155 160

Asp Lys Lys Val Lys Glu Leu Ser Glu Asn Phe Thr Lys Thr Thr Gly

165 170 175

Lys Asn Thr Asn Leu Asn Trp Trp Asp Tyr Glu Ile Gly Thr Pro Lys

180 185 190

Ser Leu Thr Asn Thr Leu Ile Leu Leu Asn Asp Gln Phe Ser Asn Glu

195 200 205

Glu Lys Lys Lys Phe Thr Ala Pro Ile Lys Thr Phe Ala Pro Asp Ser

210 215 220

Asp Lys Ile Leu Ser Ser Val Gly Lys Ala Glu Leu Ala Lys Gly Gly

225 230 235 240

Asn Leu Val Asp Ile Ser Lys Val Lys Leu Leu Glu Cys Ile Ile Glu

245 250 255

Glu Asp Lys Asp Met Met Lys Lys Ser Ile Asp Ser Phe Asn Lys Val

260 265 270

Phe Thr Tyr Val Gln Asp Ser Ala Thr Gly Lys Glu Arg Asn Gly Phe

275 280 285

Tyr Lys Asp Gly Ser Tyr Ile Asp His Gln Asp Val Pro Tyr Thr Gly

290 295 300

Ala Tyr Gly Val Val Leu Leu Glu Gly Ile Ser Gln Met Met Pro Met

305 310 315 320

Ile Lys Glu Thr Pro Phe Asn Asp Lys Thr Gln Asn Asp Thr Thr Leu

325 330 335

Lys Ser Trp Ile Asp Asp Gly Phe Met Pro Leu Ile Tyr Lys Gly Glu
340 345 350

Met Met Asp Leu Ser Arg Gly Arg Ala Ile Ser Arg Glu Asn Glu Thr
355 360 365

Ser His Ser Ala Ser Ala Thr Val Met Lys Ser Leu Leu Arg Leu Ser
370 375 380

Asp Ala Met Asp Asp Ser Thr Lys Ala Lys Tyr Lys Lys Ile Val Lys
385 390 395 400

Ser Ser Val Glu Ser Asp Ser Ser Tyr Lys Gln Asn Asp Tyr Leu Asn
405 410 415

Ser Tyr Ser Asp Ile Asp Lys Met Lys Ser Leu Met Thr Asp Asn Ser
420 425 430

Ile Ser Lys Asn Gly Leu Thr Gln Gln Leu Lys Ile Tyr Asn Asp Met
435 440 445

Asp Arg Val Thr Tyr His Asn Lys Asp Leu Asp Phe Ala Phe Gly Leu
450 455 460

Ser Met Thr Ser Lys Asn Val Ala Arg Tyr Glu Ser Ile Asn Gly Glu
465 470 475 480

Asn Leu Lys Gly Trp His Thr Gly Ala Gly Met Ser Tyr Leu Tyr Asn
485 490 495

Ser Asp Val Lys His Tyr His Asp Asn Phe Trp Val Thr Ala Asp Met
500 505 510

Lys Arg Leu Ser Gly Thr Thr Thr Leu Asp Asn Glu Ile Leu Lys Asp
515 520 525

Thr Asp Asp Lys Lys Ser Ser Lys Thr Phe Val Gly Gly Thr Lys Val
530 535 540

Asp Asp Gln His Ala Ser Ile Gly Met Asp Phe Glu Asn Gln Asp Lys
545 550 555 560

Thr Leu Thr Ala Lys Lys Ser Tyr Phe Ile Leu Asn Asp Lys Ile Val
565 570 575

Phe Leu Gly Thr Gly Ile Lys Ser Thr Asp Ser Ser Lys Asn Pro Val

580 585 590

Thr Thr Ile Glu Asn Arg Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Leu Tyr Thr Asp

595 600 605

Asp Lys Gln Thr Thr Asn Ser Asp Asn Gln Glu Asn Asn Ser Val Phe

610 615 620

Leu Glu Ser Thr Asp Thr Lys Lys Asn Ile Gly Tyr His Phe Leu Asn

625 630 635 640

Lys Pro Lys Ile Thr Val Lys Lys Glu Ser His Thr Gly Lys Trp Lys

645 650 655

Glu Ile Asn Lys Ser Gln Lys Asp Thr Gln Lys Thr Asp Glu Tyr Tyr

660 665 670

Glu Val Thr Gln Lys His Ser Asn Ser Asp Asn Lys Tyr Gly Tyr Val

675 680 685

Leu Tyr Pro Gly Leu Ser Lys Asp Val Phe Lys Thr Lys Lys Asp Glu

690 695 700

Val Thr Val Val Lys Gln Glu Asp Asp Phe His Val Val Lys Asp Asn

705 710 715 720

Glu Ser Val Trp Ala Gly Val Asn Tyr Ser Asn Ser Thr Gln Thr Phe

725 730 735

Asp Ile Asn Asn Thr Lys Val Glu Val Lys Ala Lys Gly Met Phe Ile

740 745 750

Leu Lys Lys Lys Asp Asp Asn Thr Tyr Glu Cys Ser Phe Tyr Asn Pro

755 760 765

Glu Ser Thr Asn Ser Ala Ser Asp Ile Glu Ser Lys Ile Ser Met Thr

770 775 780

Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Lys Asn Thr Ser Thr Ser Asn Glu Ser Gly

785 790 795 800

Val His Phe Glu Leu Thr Lys

805

<210> 283

<211> 420

<212> PRT

<213> Staphylococcus aureus (strain MRSA252)

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 283

Met Thr Tyr Arg Met Lys Lys Trp Gln Lys Leu Ser Thr Ile Thr Leu

1 5 10 15

Leu Met Ala Gly Val Ile Thr Leu Asn Gly Gly Glu Phe Arg Ser Ile

20 25 30

Asp Lys His Gln Ile Ala Val Ala Asp Thr Asn Val Gln Thr Thr Asp

35 40 45

Tyr Glu Lys Leu Arg Asn Ile Trp Leu Asp Val Asn Tyr Gly Tyr Asp

50 55 60

Lys Tyr Asp Glu Asn Asn Pro Asp Met Lys Lys Lys Phe Glu Ala Thr

65 70 75 80

Glu Asn Glu Ala Glu Lys Leu Leu Lys Glu Met Lys Thr Glu Ser Asp

85 90 95

Arg Lys Tyr Leu Trp Glu Ser Ser Lys Asp Leu Asp Thr Lys Ser Ala

100 105 110

Asp Met Thr Arg Thr Tyr Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ser Glu Ala Met

115 120 125

Lys His Lys Asn Thr Lys Leu Lys Thr Asp Glu Asn Lys Thr Lys Val

130 135 140

Lys Asp Ala Leu Glu Trp Leu His Lys Asn Ala Tyr Gly Lys Glu Pro

145 150 155 160

Asp Lys Lys Val Ala Asp Leu Thr Ser Asn Phe Lys Asn Lys Thr Ser

165 170 175

Arg Asn Thr Asn Leu Asn Trp Trp Asp Tyr Glu Ile Gly Thr Pro Arg

180 185 190

Ala Leu Thr Asn Thr Leu Ile Leu Leu Gln Glu Asp Phe Thr Asp Glu

195 200 205

Glu Lys Lys Lys Tyr Thr Ala Pro Ile Lys Thr Phe Ala Pro Asp Ser

210 215 220

Asp Lys Ile Leu Ser Ser Val Gly Lys Ser Glu Pro Ala Lys Gly Gly

225 230 235 240

Asn Leu Val Asp Ile Ser Lys Val Lys Leu Leu Glu Ser Ile Ile Glu

245 250 255

Glu Asp Lys Asp Met Met Lys Lys Ser Ile Asp Ser Phe Asn Thr Val

260 265 270

Phe Thr Tyr Ala Gln Asn Ser Ala Thr Gly Lys Glu Arg Asn Gly Phe

275 280 285

Tyr Lys Asp Gly Ser Tyr Ile Asp His Gln Asp Val Pro Tyr Thr Gly

290 295 300

Ala Tyr Gly Val Val Leu Leu Glu Gly Ile Ser Gln Met Met Pro Met

305 310 315 320

Ile Lys Glu Thr Pro Phe Asn Asp Ser Asn Gln Asn Asp Thr Thr Leu

325 330 335

Lys Ser Trp Ile Asp Asp Gly Phe Met Pro Leu Ile Tyr Lys Gly Glu

340 345 350

Met Met Asp Leu Ser Arg Gly Arg Ala Ile Ser Arg Glu Asn Glu Thr

355 360 365

Ser His Ser Ala Ser Ala Thr Val Met Lys Ser Leu Leu Arg Leu Ser

370 375 380

Asp Thr Met Asp Lys Ser Thr Lys Ala Lys Tyr Lys Lys Ile Val Lys

385 390 395 400

Thr Ser Val Glu Ser Asp Ser Ser Tyr Lys Gln Thr Asp Tyr Leu Ser

405 410 415

Ser Tyr Ser Asp

420

<210> 284

<211> 806

<212> PRT

<213> Staphylococcus aureus (strain MRSA252)

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 284

Met Thr Asn Lys Met Lys Lys Trp Gln Lys Leu Ser Thr Ile Thr Leu
1 5 10 15

Leu Met Thr Gly Val Ile Ala Leu Asn Asn Gly Glu Phe Arg Asn Val
20 25 30

Asp Lys His Gln Ile Ala Val Ala Asp Thr Asn Val Gln Thr Pro Asp
35 40 45

Tyr Glu Lys Leu Lys Lys Thr Trp Leu Asp Val Asn Tyr Gly Tyr Asp
50 55 60

Gln Tyr Asp Glu Asn Asn Gln Asp Met Lys Lys Lys Phe Asp Ala Lys
65 70 75 80

Glu Lys Glu Ala Lys Lys Leu Leu Asp Asp Met Lys Thr Asp Thr Asn
85 90 95

Arg Thr Tyr Leu Trp Ser Gly Ala Glu Asn Leu Glu Thr Asn Ser Ser
100 105 110

His Met Thr Lys Thr Tyr Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ala Glu Ser Met
115 120 125

Gln His Lys Asn Thr Val Leu Lys Thr Val Glu Asn Lys Leu Lys Ile
130 135 140

Lys Glu Ala Leu Asp Trp Met His Lys Asn Val Tyr Gly Lys Asn Pro
145 150 155 160

Ser Gln Lys Val Glu Asp Leu Thr Lys Asn Arg Lys Gly Gln Thr Thr
165 170 175

Pro Lys Asn Asn Ser Leu Asn Trp Trp Asp Tyr Glu Ile Gly Thr Pro
180 185 190

Arg Ala Leu Thr Asn Thr Leu Leu Leu Met Asp Asp Met Leu Thr Lys
195 200 205

Asp Glu Met Lys Asn Tyr Ser Lys Pro Ile Ser Thr Tyr Ala Pro Ser
210 215 220

Ser Asp Lys Ile Leu Ser Ser Val Gly Glu Ser Glu Asp Ala Lys Gly

225 230 235 240

Gly Asn Leu Val Asp Ile Ser Lys Val Lys Leu Leu Glu Ser Val Ile

245 250 255

Glu Glu Asp Val Asp Met Leu Lys Lys Ser Ile Asp Ser Phe Asn Lys

260 265 270

Val Phe Thr Tyr Val Gln Asp Ser Ala Thr Gly Lys Gly Arg Asn Gly

275 280 285

Phe Tyr Lys Asp Gly Ser Tyr Ile Asp His Gln Asp Val Pro Tyr Thr

290 295 300

Gly Ala Tyr Gly Val Val Leu Leu Glu Gly Ile Ser Gln Met Met Pro

305 310 315 320

Met Ile Lys Glu Ser Pro Phe Lys Thr Thr Gln Asp Asn Ala Thr Leu

325 330 335

Ser Asn Trp Ile Asp Glu Gly Phe Met Pro Leu Ile Tyr Lys Gly Glu

340 345 350

Met Met Asp Leu Ser Arg Gly Arg Ala Ile Ser Arg Glu Asn Glu Thr

355 360 365

Ser His Thr Ala Ser Ala Thr Val Met Lys Ser Leu Leu Arg Leu Asn

370 375 380

Asp Thr Met Asp Asp Ser Thr Lys Thr Arg Tyr Lys Gln Ile Val Lys

385 390 395 400

Thr Ser Val Asn Ser Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Asn Asn Tyr Leu Asn

405 410 415

Ser Tyr Ser Asp Ile Ala Lys Met Lys Lys Leu Met Asn Asp Ser Thr

420 425 430

Ile Ser Lys Asn Asp Leu Thr Gln Gln Leu Lys Ile Tyr Asn Asp Met

435 440 445

Asp Arg Val Thr Tyr His Asn Lys Asp Leu Asp Phe Ala Phe Gly Leu

450 455 460

Ser Met Thr Ser Lys Asn Ile Ala Arg Tyr Glu Asn Ile Asn Gly Glu

465 470 475 480

```
Asn Leu Lys Gly Trp His Thr Gly Ala Gly Met Ser Tyr Leu Tyr Asn
                485                 490                 495
Ser Asp Val Lys His Tyr Arg Asp Asn Phe Trp Ala Thr Ala Asp Met
            500                 505                 510
Thr Cys Leu Pro Gly Thr Thr Thr Leu Asn Asp Met Pro Ser Thr Asn
        515                 520                 525
Thr Lys Asn Asp Lys Ser Phe Val Gly Gly Thr Lys Leu Asn Asn Lys

    530                 535                 540
Tyr Ala Ser Ile Gly Met Asp Phe Glu Asn Gln Asp Lys Thr Leu Thr
545                 550                 555                 560
Ala Lys Lys Ser Tyr Phe Ile Leu Asn Asp Lys Ile Val Phe Leu Gly
                565                 570                 575
Thr Gly Ile Lys Ser Thr Asp Ser Ser Lys Asn Pro Val Thr Ser Val
            580                 585                 590
Glu Asn Arg Lys Ala Asn Gly Tyr Lys Leu Phe Lys Asp Asp Ile Glu

        595                 600                 605
Ile Thr Thr Ser Asp Val Asn Ala Gln Glu Thr His Ser Val Phe Leu
    610                 615                 620
Glu Ser Asn Asp Thr Lys Lys Asn Ile Gly Tyr His Phe Leu Asp Lys
625                 630                 635                 640
Pro Lys Ile Thr Val Lys Lys Glu Ser His Thr Gly Lys Trp Ser Glu
                645                 650                 655
Ile Asn Lys Ser Gln Lys Lys Asp Asp Lys Lys Asp Glu Tyr Tyr Glu

            660                 665                 670
Val Thr Gln Thr His Asn Thr Ser Asp Ser Lys Tyr Ala Tyr Val Leu
        675                 680                 685
Tyr Pro Gly Leu Ser Lys Ser Asp Phe Lys Ser Lys Asn Asn Asn Val
    690                 695                 700
Ser Ile Val Lys Gln Asp Glu Asp Phe His Val Ile Lys Asp Asn Asp
705                 710                 715                 720
Gly Val Phe Ala Gly Val Asn Tyr Ser Asp Asn Thr Lys Ser Phe Asp
```

725 730 735

Ile Asn Gly Ile Thr Val Glu Leu Lys Glu Lys Gly Met Phe Val Ile

740 745 750

Lys Lys Lys Asp Asp Lys Ala Tyr Lys Cys Ser Phe Tyr Asn Pro Glu

755 760 765

Thr Thr Asn Thr Ala Ser Asn Ile Glu Ser Lys Ile Phe Ile Lys Gly

770 775 780

Tyr Thr Ile Thr Asn Lys Ser Val Ile Asn Ser Asn Asp Ala Gly Val

785 790 795 800

Asn Phe Glu Leu Thr Lys

805

<210> 285

<211> 815

<212> PRT

<213> Staphylococcus aureus (strain MSSA476)

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 285

Met Thr Tyr Arg Ile Lys Lys Trp Gln Lys Leu Ser Thr Ile Thr Leu

1 5 10 15

Leu Met Ala Gly Val Ile Thr Leu Asn Gly Gly Glu Phe Arg Ser Ile

20 25 30

Asp Lys Tyr Gln Ile Ala Val Ala Asp Thr Asn Val Gln Thr Pro Asp

35 40 45

Tyr Glu Lys Leu Arg Asn Thr Trp Leu Asp Val Asn Tyr Gly Tyr Asp

50 55 60

Lys Tyr Asp Glu Lys Asn Asp Ala Met Lys Lys Lys Phe Glu Ala Thr

65 70 75 80

Glu Asn Glu Ala Lys Lys Leu Leu Ser Glu Met Lys Thr Glu Ser Asp

85 90 95

Arg Lys Tyr Leu Trp Glu Asn Ser Lys Asp Leu Asp Thr Lys Ser Ala

100 105 110

Asp Met Thr Arg Thr Tyr Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ala Glu Ala Met
115 120 125
Lys His Lys Asp Thr Lys Leu Lys Ile Asp Glu Asn Lys Lys Lys Val
130 135 140
Lys Asp Ala Leu Glu Trp Leu His Lys Asn Ala Tyr Gly Lys Glu Pro
145 150 155 160

Asp Lys Lys Val Ala Asp Leu Thr Ser Asn Phe Lys Asn Lys Thr Ser
165 170 175
Arg Asn Thr Asn Leu Asn Trp Trp Asp Tyr Glu Ile Gly Thr Pro Arg
180 185 190
Ala Leu Thr Asn Thr Leu Ile Leu Leu Asn Asp Gln Phe Ser Asn Asp
195 200 205
Glu Lys Lys Lys Tyr Thr Ala Pro Ile Lys Thr Phe Ala Pro Glu Ser
210 215 220

Asp Lys Ile Leu Ser Ser Val Gly Gln Pro Glu Gln Ala Lys Gly Gly
225 230 235 240
Asn Leu Val Asp Ile Ala Lys Val Lys Leu Leu Glu Ser Ile Ile Glu
245 250 255
Glu Asp Lys Asp Ile Thr Lys Asn Ser Ile Asp Ala Phe Asn Lys Val
260 265 270
Phe Thr Tyr Val Gln Ser Asn Ala Thr Gly Lys Glu Arg Asn Gly Phe
275 280 285

Tyr Lys Asp Gly Ser Tyr Ile Asp His Gln Asp Val Pro Tyr Thr Gly
290 295 300
Ala Tyr Gly Val Val Leu Leu Glu Gly Ile Ser Gln Met Met Pro Met
305 310 315 320
Ile Lys Glu Thr Pro Phe Asn Asp Lys Thr Gln Asn Asp Thr Thr Leu
325 330 335
Lys Ser Trp Ile Asp Asp Gly Phe Met Pro Leu Ile Tyr Lys Gly Glu
340 345 350

Met Met Asp Leu Ser Arg Gly Arg Ala Ile Ser Arg Glu Asn Glu Thr

355 360 365

Ser His Thr Ala Ser Ala Thr Val Met Lys Ser Leu Leu Arg Leu Ser

370 375 380

Asp Ala Met Asp Asp Ser Thr Lys Ala Lys Tyr Lys Gln Ile Val Lys

385 390 395 400

Thr Ser Val Lys Ser Asp Ser Ser Tyr Gly Gln Asn Asp Thr Leu Ser

405 410 415

Ser Tyr Ser Asp Ile Ser Lys Met Lys Ser Leu Met Glu Asp Ser Thr

420 425 430

Ile Ser Thr Asn Gly Leu Thr Gln Gln Leu Lys Ile Tyr Asn Asp Met

435 440 445

Asp Arg Val Thr Tyr His Asn Lys Asp Leu Asp Phe Ala Phe Gly Leu

450 455 460

Ser Met Thr Ser Lys Asn Val Ala Arg Tyr Glu Ser Ile Asn Gly Glu

465 470 475 480

Asn Leu Lys Gly Trp His Thr Gly Ala Gly Met Ser Tyr Leu Tyr Asn

485 490 495

Ser Asp Val Lys His Tyr Arg Asp Asn Phe Trp Ala Thr Ala Asp Met

500 505 510

Lys Arg Leu Ala Gly Thr Thr Thr Leu Glu Asn Glu Glu Pro Lys Gly

515 520 525

Thr Asp Val Lys Lys Ser Ser Lys Thr Phe Val Gly Gly Thr Lys Phe

530 535 540

Asp Asp Gln His Ala Ser Ile Gly Met Asp Phe Glu Asn Gln Asp Lys

545 550 555 560

Thr Leu Thr Ala Lys Lys Ser Tyr Phe Ile Leu Asn Asp Lys Ile Val

565 570 575

Phe Leu Gly Thr Gly Ile Lys Ser Thr Asp Ser Ser Lys Asn Pro Val

580 585 590

Thr Thr Ile Glu Asn Arg Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Leu Tyr Thr Asp

595 600 605

Asp Lys Gln Thr Thr Ala Ser Asp Asn Gln Gly Thr Asn Ser Val Phe
610 615 620
Leu Glu Ser Thr Asn Lys Pro Lys Asn Asn Ile Gly Tyr His Phe Leu
625 630 635 640
Asn Glu Ser Lys Ile Thr Val Lys Lys Glu Ser His Thr Gly Lys Trp
645 650 655
Ser Asp Ile Asn Lys Ser Gln Lys Gln Asp Ser Lys Thr Asn Gln Tyr
660 665 670

Tyr Glu Val Thr Gln Lys His Ser Asn Thr Asp Ser Lys Tyr Ala Tyr
675 680 685
Val Leu Tyr Pro Gly Leu Ser Lys Asp Asp Phe Asn Thr Lys Lys Asp
690 695 700
Lys Val Thr Val Val Lys Gln Asp Asp Asp Phe His Val Val Lys Asp
705 710 715 720
Asn Glu Ser Val Trp Ala Gly Val Asn Tyr Ser Asp Ser Thr Gln Thr
725 730 735

Phe Ile Ile Asn Asn Thr Lys Val Glu Val Lys Ala Lys Gly Met Phe
740 745 750
Ile Leu Lys Lys Lys Asp Asp Lys Thr Tyr Glu Cys Ser Phe Tyr Asn
755 760 765
Pro Glu Ser Thr Asn Thr Ala Ser Asp Ile Glu Ser Lys Ile Ser Met
770 775 780
Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Lys Asn Thr Ser Thr Ser Asn Glu Ser
785 790 795 800

Gly Val Arg Phe Glu Leu Gln Gln Thr Leu Asn Lys Asp Asp Asn
805 810 815

<210> 286
<211> 807
<212> PRT
<213> Staphylococcus aureus (strain NCTC 8325)
<220>
<223> hyaluronan lyase

<400> 286

```
Met Thr Tyr Arg Ile Lys Lys Trp Gln Lys Leu Ser Thr Ile Thr Leu
 1               5                  10                  15
Leu Met Ala Gly Val Ile Thr Leu Asn Gly Gly Glu Phe Arg Ser Val
            20                  25                  30

Asp Lys His Gln Ile Ala Val Ala Asp Thr Asn Val Gln Thr Pro Asp
        35                  40                  45
Tyr Glu Lys Leu Arg Asn Thr Trp Leu Asp Val Asn Tyr Gly Tyr Asp
    50                  55                  60
Lys Tyr Asp Glu Asn Asn Pro Asp Met Lys Lys Lys Phe Asp Ala Thr
65                  70                  75                  80
Glu Lys Glu Ala Thr Asn Leu Leu Lys Glu Met Lys Thr Glu Ser Gly
                85                  90                  95

Arg Lys Tyr Leu Trp Ser Gly Ala Glu Thr Leu Glu Thr Asn Ser Ser
            100                 105                 110
His Met Thr Arg Thr Tyr Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ala Glu Ala Met
        115                 120                 125
Arg Asn Pro Lys Thr Thr Leu Asn Thr Asp Glu Asn Lys Lys Lys Val
    130                 135                 140
Lys Asp Ala Leu Glu Trp Leu His Lys Asn Ala Tyr Gly Lys Glu Pro
145                 150                 155                 160

Asp Lys Lys Val Lys Glu Leu Ser Glu Asn Phe Thr Lys Thr Thr Gly
                165                 170                 175
Lys Asn Thr Asn Leu Asn Trp Trp Asp Tyr Glu Ile Gly Thr Pro Lys
            180                 185                 190
Ser Leu Thr Asn Thr Leu Ile Leu Leu Asn Asp Gln Phe Ser Asn Glu
        195                 200                 205
Glu Lys Lys Lys Phe Thr Ala Pro Ile Lys Thr Phe Ala Pro Asp Ser
    210                 215                 220

Asp Lys Ile Leu Ser Ser Val Gly Lys Ala Glu Leu Ala Lys Gly Gly
225                 230                 235                 240
```

Asn Leu Val Asp Ile Ser Lys Val Lys Leu Leu Glu Cys Ile Ile Glu
245 250 255

Glu Asp Lys Asp Met Met Lys Lys Ser Ile Asp Ser Phe Asn Lys Val
260 265 270

Phe Thr Tyr Val Gln Asp Ser Ala Thr Gly Lys Glu Arg Asn Gly Phe
275 280 285

Tyr Lys Asp Gly Ser Tyr Ile Asp His Gln Asp Val Pro Tyr Thr Gly
290 295 300

Ala Tyr Gly Val Val Leu Leu Glu Gly Ile Ser Gln Met Met Pro Met
305 310 315 320

Ile Lys Glu Thr Pro Phe Asn Asp Lys Thr Gln Asn Asp Thr Thr Leu
325 330 335

Lys Ser Trp Ile Asp Asp Gly Phe Met Pro Leu Ile Tyr Lys Gly Glu
340 345 350

Met Met Asp Leu Ser Arg Gly Arg Ala Ile Ser Arg Glu Asn Glu Thr
355 360 365

Ser His Ser Ala Ser Ala Thr Val Met Lys Ser Leu Leu Arg Leu Ser
370 375 380

Asp Ala Met Asp Asp Ser Thr Lys Ala Lys Tyr Lys Lys Ile Val Lys
385 390 395 400

Ser Ser Val Glu Ser Asp Ser Ser Tyr Lys Gln Asn Asp Tyr Leu Asn
405 410 415

Ser Tyr Ser Asp Ile Asp Lys Met Lys Ser Leu Met Thr Asp Asn Ser
420 425 430

Ile Ser Lys Asn Gly Leu Thr Gln Gln Leu Lys Ile Tyr Asn Asp Met
435 440 445

Asp Arg Val Thr Tyr His Asn Lys Asp Leu Asp Phe Ala Phe Gly Leu
450 455 460

Ser Met Thr Ser Lys Asn Val Ala Arg Tyr Glu Ser Ile Asn Gly Glu
465 470 475 480

Asn Leu Lys Gly Trp His Thr Gly Ala Gly Met Ser Tyr Leu Tyr Asn

485 490 495

Ser Asp Val Lys His Tyr His Asp Asn Phe Trp Val Thr Ala Asp Met

500 505 510

Lys Arg Leu Ser Gly Thr Thr Thr Leu Asp Asn Glu Ile Leu Lys Asp

515 520 525

Thr Asp Asp Lys Lys Ser Ser Lys Thr Phe Val Gly Gly Thr Lys Val

530 535 540

Asp Asp Gln His Ala Ser Ile Gly Met Asp Phe Glu Asn Gln Asp Lys

545 550 555 560

Thr Leu Thr Ala Lys Lys Ser Tyr Phe Ile Leu Asn Asp Lys Ile Val

565 570 575

Phe Leu Gly Thr Gly Ile Lys Ser Thr Asp Ser Ser Lys Asn Pro Val

580 585 590

Thr Thr Ile Glu Asn Arg Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Leu Tyr Thr Asp

595 600 605

Asp Lys Gln Thr Thr Asn Ser Asp Asn Gln Glu Asn Asn Ser Val Phe

610 615 620

Leu Glu Ser Thr Asp Thr Lys Lys Asn Ile Gly Tyr His Phe Leu Asn

625 630 635 640

Lys Pro Lys Ile Thr Val Lys Lys Glu Ser His Thr Gly Lys Trp Lys

645 650 655

Glu Ile Asn Lys Ser Gln Lys Asp Thr Gln Lys Thr Asp Glu Tyr Tyr

660 665 670

Glu Val Thr Gln Lys His Ser Asn Ser Asp Asn Lys Tyr Gly Tyr Val

675 680 685

Leu Tyr Pro Gly Leu Ser Lys Asp Val Phe Lys Thr Lys Lys Asp Glu

690 695 700

Val Thr Val Val Lys Gln Glu Asp Asp Phe His Val Val Lys Asp Asn

705 710 715 720

Glu Ser Val Trp Ala Gly Val Asn Tyr Ser Asn Ser Thr Gln Thr Phe

725 730 735

Asp Ile Asn Asn Thr Lys Val Glu Val Lys Ala Lys Gly Met Phe Ile
740 745 750

Leu Lys Lys Lys Asp Asp Asn Thr Tyr Glu Cys Ser Phe Tyr Asn Pro
755 760 765

Glu Ser Thr Asn Ser Ala Ser Asp Ile Glu Ser Lys Ile Ser Met Thr
770 775 780

Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Lys Asn Thr Ser Thr Ser Asn Glu Ser Gly
785 790 795 800

Val His Phe Glu Leu Thr Lys
805

<210> 287

<211> 809

<212> PRT

<213> Staphylococcus aureus (strain bovine RF122)

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 287

Met Thr Tyr Arg Met Lys Lys Trp Gln Lys Leu Ser Thr Ile Thr Leu
1 5 10 15

Leu Met Ala Gly Gly Ile Thr Phe Asn Asp Ser Glu Phe Arg Ser Val
20 25 30

Asp Lys His Gln Ile Ala Val Ala Asp Thr Asn Val Gln Thr Pro Asn
35 40 45

Tyr Glu Lys Leu Lys Asn Thr Trp Leu Asp Val Asn Tyr Gly Tyr Asp
50 55 60

Lys Tyr Asp Glu Ser Asn Pro Asp Met Lys Lys Lys Phe Glu Ala Thr
65 70 75 80

Glu Lys Glu Ala Arg Lys Leu Leu Ser Glu Met Lys Thr Glu Ser Asp
85 90 95

Arg Lys Tyr Leu Trp Glu Asn Ser Lys Asp Leu Asp Thr Lys Ser Ala
100 105 110

Asp Met Thr Arg Thr Tyr Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ala Glu Ala Met

115 120 125

Lys His Pro Lys Thr Thr Leu Lys Asn Asp Glu Asn Lys Lys Lys Val

130 135 140

Lys Asp Ala Leu Glu Trp Leu His Lys Asn Ala Tyr Gly Lys Glu Pro

145 150 155 160

Gly Lys Lys Val Ala Asp Leu Lys Thr Asn Phe Ser Lys Ser Ala Pro

165 170 175

Gln Lys Asn Thr Asn Leu Asn Trp Trp Asp Tyr Glu Ile Gly Thr Pro

180 185 190

Arg Ala Leu Thr Asn Thr Leu Ile Leu Leu Lys Glu Asp Phe Thr Asp

195 200 205

Glu Glu Lys Lys Lys Tyr Thr Ala Pro Ile Lys Thr Phe Ala Pro Lys

210 215 220

Ser Asp Glu Ile Leu Ser Ser Val Gly Lys Ala Glu Pro Ala Lys Gly

225 230 235 240

Gly Asn Leu Val Asp Ile Ser Lys Val Lys Leu Leu Glu Ser Ile Ile

245 250 255

Glu Glu Asp Lys Asp Met Met Lys Asn Ser Ile Asp Ser Phe Asn Lys

260 265 270

Val Phe Thr Tyr Val Gln Asp Ser Ala Thr Asp Lys Glu Arg Asn Gly

275 280 285

Phe Tyr Lys Asp Gly Ser Tyr Ile Asp His Lys Asp Val Pro Tyr Thr

290 295 300

Gly Ala Tyr Gly Val Val Leu Leu Glu Gly Ile Ser Gln Met Met Pro

305 310 315 320

Met Ile Lys Glu Thr Pro Phe Asn Asp Lys Thr Gln Asn Asn Thr Thr

325 330 335

Leu Thr Ser Trp Ile Asp Asp Gly Phe Met Pro Leu Ile Tyr Lys Gly

340 345 350

Glu Met Met Asp Leu Ser Arg Gly Arg Ala Ile Ser Arg Glu Asn Glu

355 360 365

Thr Ser His Ser Ala Ser Ala Thr Val Met Lys Ser Leu Leu Arg Leu
370 375 380
Ser Asp Ala Met Asp Glu Ser Thr Lys Ala Lys Tyr Lys Gln Ile Val
385 390 395 400
Lys Asn Ser Val Lys Ser Asp Ser Ser Tyr Gly Gln Asn Asp Thr Leu
405 410 415
Ser Ser Tyr Ser Asp Ile Asp Lys Met Lys Ser Leu Met Thr Asp Ser

420 425 430
Thr Ile Ser Thr Asn Gly Leu Thr Gln Gln Leu Lys Ile Tyr Asn Ala
435 440 445
Met Asp Arg Val Thr Tyr His Asn Lys Asp Leu Asp Phe Ala Phe Gly
450 455 460
Leu Ser Met Thr Ser Lys Asn Val Ala Arg Tyr Glu Asn Ile Asn Gly
465 470 475 480
Glu Asn Leu Lys Gly Trp His Thr Gly Ala Gly Met Ser Tyr Leu Tyr

485 490 495
Asn Ser Asp Val Arg His Tyr Arg Asp Asn Phe Trp Ala Thr Ala Asp
500 505 510
Met Lys Arg Leu Ala Asp Thr Thr Thr Leu Glu Asn Glu Glu Pro Lys
515 520 525
Gly Thr Asp Val Lys Lys Ser Ser Lys Thr Phe Val Gly Gly Thr Lys
530 535 540
Phe Asp Asp Gln His Ala Ser Ile Gly Met Asp Phe Glu Asn Gln Asp

545 550 555 560
Lys Thr Leu Thr Ala Lys Lys Ser Tyr Phe Ile Leu Asn Asp Lys Ile
565 570 575
Val Phe Leu Gly Thr Gly Ile Lys Thr Thr Asp Ser Ser Lys Asn Pro
580 585 590
Val Thr Thr Ile Glu Asn Arg Lys Ala His Gly Tyr Thr Leu Tyr Thr
595 600 605
Asp Asp Lys Gln Thr Thr Asn Ser Asn Asn Gln Glu Thr Asn Ser Val

610 615 620

Phe Leu Glu Ser Thr Asn Ser Thr Gln Asn Asn Ile Gly Tyr His Phe

625 630 635 640

Leu Asn Lys Ser Lys Ile Thr Val Lys Lys Glu Ser His Thr Gly Lys

645 650 655

Trp Ser Asp Ile Asn Lys Ser Gln Lys Asp Thr Gln Lys Thr Asp Glu

660 665 670

Tyr Tyr Glu Val Thr Gln Lys His Ser Asn Thr Asp Asp Lys Tyr Ala

675 680 685

Tyr Val Leu Tyr Pro Gly Ile Thr Lys Asp Asn Phe Lys Ser Lys Ala

690 695 700

Ser Gln Val Thr Val Val Lys Gln Asp Asp Asp Phe His Val Val Lys

705 710 715 720

Asp Asn Glu Ser Val Trp Ala Gly Val Asn Tyr Ser Asp Ser Thr Gln

725 730 735

Thr Phe Asp Ile Asn Gly Thr Lys Val Glu Val Lys Ala Lys Gly Met

740 745 750

Phe Ile Leu Lys Lys Lys Asp Asp Asn Thr Tyr Glu Cys Ser Phe Tyr

755 760 765

Asn Pro Glu Ser Thr Asn Ser Ala Ser Asp Ile Glu Ser Lys Ile Ser

770 775 780

Met Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Lys Asn Thr Ser Asn Thr Asn Glu

785 790 795 800

Ser Gly Val Arg Phe Glu Leu Thr Lys

805

<210> 288

<211> 807

<212> PRT

<213> Staphylococcus aureus (strain bovine RF122)

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 288

Met Thr Tyr Lys Met Lys Lys Trp Gln Lys Leu Ser Thr Ile Thr Leu
1 5 10 15
Leu Met Ala Gly Val Ile Thr Leu Asn Asn Gly Glu Phe Arg Asn Val
20 25 30
Asp Lys His Gln Ile Ala Val Ala Asp Thr Asn Val Gln Thr Pro Asp
35 40 45

Tyr Glu Lys Leu Lys Lys Thr Trp Leu Asp Val Asn Tyr Gly Asn Asp
50 55 60
Gln Tyr Asp Glu Asn Asn Gln Asp Met Lys Lys Lys Phe Asp Ala Lys
65 70 75 80
Glu Asn Glu Ala Lys Lys Leu Leu Glu Asp Met Lys Thr Asp Thr Asn
85 90 95
Arg Thr Tyr Leu Trp Ser Gly Ala Glu Asn Leu Glu Thr Asn Ser Ser
100 105 110

His Met Thr Lys Thr Tyr Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ala Glu Ala Met
115 120 125
Arg His Lys Asn Thr Ser Leu Lys Thr Asp Glu Asn Lys Leu Lys Ile
130 135 140
Lys Asp Ala Ile Lys Trp Leu His His Asn Val Tyr Gly Lys Asp Pro
145 150 155 160
Asp Lys Lys Val Ala Asp Leu Thr Thr Asn Arg Lys Glu Lys Asp Ser
165 170 175

Ser Lys Lys Asn Asn Ser Leu Asn Trp Trp Asp Tyr Glu Ile Gly Thr
180 185 190
Pro Arg Ala Leu Thr Asn Thr Leu Leu Leu Met Asp Asn Met Leu Thr
195 200 205
Lys Asp Glu Met Lys Asn Tyr Ser Lys Pro Ile Ser Ile Tyr Ser Pro
210 215 220
Ser Ser Tyr Lys Ile Leu Ser Ser Val Gly Glu Ser Glu Asp Ala Lys
225 230 235 240

Gly Gly Asn Leu Val Asp Ile Ala Lys Val Lys Phe Leu Glu Ser Val

245 250 255

Ile Glu Glu Asp Val Asp Met Met Lys Lys Ser Ile Asp Ser Phe Asn

260 265 270

Lys Val Phe Thr Tyr Val Gln Asp Ser Ala Thr Gly Lys Ala Arg Asn

275 280 285

Gly Phe Tyr Lys Asp Gly Ser Tyr Ile Asp His Gln Asp Val Pro Tyr

290 295 300

Thr Gly Ala Tyr Gly Val Val Leu Leu Glu Gly Ile Ser Gln Met Met

305 310 315 320

Pro Met Ile Lys Glu Ser Pro Phe Lys His Thr Gln Asp Lys Ala Thr

325 330 335

Leu Ser Asn Trp Ile Asp Glu Gly Phe Met Pro Leu Ile Tyr Lys Gly

340 345 350

Glu Met Met Asp Leu Ser Arg Gly Arg Ala Ile Ser Arg Glu Asn Glu

355 360 365

Thr Ser His Thr Ala Ser Ala Thr Val Met Lys Ser Leu Leu Arg Leu

370 375 380

Ser Asp Thr Met Asp Glu Ser Thr Lys Thr Lys Tyr Lys Gln Ile Val

385 390 395 400

Lys Thr Ser Val Lys Ser Asp Ser Ser Tyr Asp Ser Asn Asp Thr Leu

405 410 415

Asn Ser Tyr Ser Asp Ile Asp Lys Met Lys Lys Leu Met Asn Asp Ser

420 425 430

Thr Ile Ser Lys Asn Asp Leu Thr Gln Gln Leu Lys Ile Tyr Asn Asp

435 440 445

Met Asp Arg Val Thr Tyr His Asn Lys Glu Leu Asp Phe Ala Phe Gly

450 455 460

Leu Ser Met Thr Ser Lys Asn Ile Ala Arg Tyr Glu Asn Ile Asn Gly

465 470 475 480

Glu Asn Leu Lys Gly Trp His Thr Gly Ala Gly Met Ser Tyr Leu Tyr

485 490 495

Asn Ser Asp Val Lys His Tyr Arg Asp Asn Phe Trp Ala Thr Ala Asp
500 505 510

Met Thr Arg Leu Pro Gly Thr Thr Thr Leu Asn Asp Met Pro Ser Thr
515 520 525

Asn Thr Lys Asn Asp Lys Ser Phe Val Gly Gly Thr Lys Leu Asn Asn
530 535 540

Lys Tyr Ala Ser Ile Gly Met Asp Phe Glu Asn Gln Asp Lys Thr Leu
545 550 555 560

Thr Ala Lys Lys Ser Tyr Phe Ile Leu Asn Asp Lys Ile Val Phe Ile
565 570 575

Gly Thr Gly Ile Lys Ser Thr Asp Ser Ser Lys Asn Pro Val Thr Ser
580 585 590

Val Glu Asn Arg Lys Ala Asn Gly Tyr Lys Leu Phe Lys Gly Asp Ile
595 600 605

Glu Ile Thr Thr Ser Asp Val Asn Ala Gln Glu Thr His Ser Val Phe
610 615 620

Leu Glu Ser Asn Asp Thr Lys Lys Asn Ile Gly Tyr His Phe Leu Asp
625 630 635 640

Lys Pro Lys Ile Thr Val Lys Lys Glu Ser His Thr Gly Lys Trp Ser
645 650 655

Glu Ile Asn Lys Ser Gln Lys Thr Asp Asp Lys Lys Asp Glu Tyr Tyr
660 665 670

Glu Val Thr Gln Thr His Asn Thr Ser Asp Ser Lys Tyr Ala Tyr Val
675 680 685

Leu Tyr Pro Gly Leu Ser Lys Ser Asp Phe Lys Ser Lys Asn Asn Asn
690 695 700

Val Ser Ile Val Lys Gln Asp Glu Asp Phe His Val Ile Lys Asp Asn
705 710 715 720

Asp Gly Val Phe Ala Gly Val Asn Tyr Ser Asp Ser Thr Lys Ser Phe
725 730 735

Asp Ile Asn Gly Thr Ile Val Glu Leu Lys Glu Lys Gly Met Phe Val

740 745 750

Ile Lys Lys Lys Asp Asp Asn Thr Tyr Glu Cys Ser Phe Tyr Asn Pro
755 760 765

Thr Ser Thr Asn Ser Thr Ser Asn Lys Glu Ser Lys Ile Ser Val Thr
770 775 780

Gly Tyr Thr Ile Thr Asn Gln Ser Val Ser Asn Phe Lys Glu Ser Asp
785 790 795 800

Ile His Phe Glu Leu Thr Lys
805

<210> 289

<211> 807

<212> PRT

<213> Staphylococcus aureus (strain USA300)

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 289

Met Thr Tyr Arg Ile Lys Lys Trp Gln Lys Leu Ser Thr Ile Thr Leu
1 5 10 15

Leu Met Ala Gly Val Ile Thr Leu Asn Gly Gly Glu Phe Arg Ser Val
20 25 30

Asp Lys His Gln Ile Ala Val Ala Asp Thr Asn Val Gln Thr Pro Asp
35 40 45

Tyr Glu Lys Leu Arg Asn Thr Trp Leu Asp Val Asn Tyr Gly Tyr Asp
50 55 60

Lys Tyr Asp Glu Asn Asn Pro Asp Met Lys Lys Lys Phe Asp Ala Thr
65 70 75 80

Glu Lys Glu Ala Thr Asn Leu Leu Lys Glu Met Lys Thr Glu Ser Gly
85 90 95

Arg Lys Tyr Leu Trp Ser Gly Ala Glu Thr Leu Glu Thr Asn Ser Ser
100 105 110

His Met Thr Arg Thr Tyr Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ala Glu Ala Met

115 120 125

Arg Asn Pro Lys Thr Thr Leu Asn Thr Asp Glu Asn Lys Lys Lys Val
130 135 140
Lys Asp Ala Leu Glu Trp Leu His Lys Asn Ala Tyr Gly Lys Glu Pro
145 150 155 160
Asp Lys Lys Val Lys Glu Leu Ser Glu Asn Phe Thr Lys Thr Thr Gly
165 170 175
Lys Asn Thr Asn Leu Asn Trp Trp Asp Tyr Glu Ile Gly Thr Pro Lys
180 185 190

Ser Leu Thr Asn Thr Leu Ile Leu Leu Asn Asp Gln Phe Ser Asn Glu
195 200 205
Glu Lys Lys Lys Phe Thr Ala Pro Ile Lys Thr Phe Ala Pro Asp Ser
210 215 220
Asp Lys Ile Leu Ser Ser Val Gly Lys Ala Glu Leu Ala Lys Gly Gly
225 230 235 240
Asn Leu Val Asp Ile Ser Lys Val Lys Leu Leu Glu Cys Ile Ile Glu
245 250 255

Glu Asp Lys Asp Met Met Lys Lys Ser Ile Asp Ser Phe Asn Lys Val
260 265 270
Phe Thr Tyr Val Gln Asp Ser Ala Thr Gly Lys Glu Arg Asn Gly Phe
275 280 285
Tyr Lys Asp Gly Ser Tyr Ile Asp His Gln Asp Val Pro Tyr Thr Gly
290 295 300
Ala Tyr Gly Val Val Leu Leu Glu Gly Ile Ser Gln Met Met Pro Met
305 310 315 320

Ile Lys Glu Thr Pro Phe Asn Asp Lys Thr Gln Asn Asp Thr Thr Leu
325 330 335
Lys Ser Trp Ile Asp Asp Gly Phe Met Pro Leu Ile Tyr Lys Gly Glu
340 345 350
Met Met Asp Leu Ser Arg Gly Arg Ala Ile Ser Arg Glu Asn Glu Thr
355 360 365

Ser His Ser Ala Ser Ala Thr Val Met Lys Ser Leu Leu Arg Leu Ser
370 375 380

Asp Ala Met Asp Asp Ser Thr Lys Ala Lys Tyr Lys Lys Ile Val Lys
385 390 395 400
Ser Ser Val Glu Ser Asp Ser Ser Tyr Lys Gln Asn Asp Tyr Leu Asn
405 410 415
Ser Tyr Ser Asp Ile Asp Lys Met Lys Ser Leu Met Thr Asp Asn Ser
420 425 430
Ile Ser Lys Asn Gly Leu Thr Gln Gln Leu Lys Ile Tyr Asn Asp Met
435 440 445

Asp Arg Val Thr Tyr His Asn Lys Asp Leu Asp Phe Ala Phe Gly Leu
450 455 460
Ser Met Thr Ser Lys Asn Val Ala Arg Tyr Glu Ser Ile Asn Gly Glu
465 470 475 480
Asn Leu Lys Gly Trp His Thr Gly Ala Gly Met Ser Tyr Leu Tyr Asn
485 490 495
Ser Asp Val Lys His Tyr His Asp Asn Phe Trp Val Thr Ala Asp Met
500 505 510

Lys Arg Leu Ser Gly Thr Thr Thr Leu Asp Asn Glu Ile Leu Lys Asp
515 520 525
Thr Asp Asp Lys Lys Ser Ser Lys Thr Phe Val Gly Gly Thr Lys Val
530 535 540
Asp Asp Gln His Ala Ser Ile Gly Met Asp Phe Glu Asn Gln Asp Lys
545 550 555 560
Thr Leu Thr Ala Lys Lys Ser Tyr Phe Ile Leu Asn Asp Lys Ile Val
565 570 575

Phe Leu Gly Thr Gly Ile Lys Ser Thr Asp Ser Ser Lys Asn Pro Val
580 585 590
Thr Thr Ile Glu Asn Arg Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Leu Tyr Thr Asp
595 600 605
Asp Lys Gln Thr Thr Asn Ser Asp Asn Gln Glu Asn Asn Ser Val Phe

610 615 620

Leu Glu Ser Thr Asp Thr Lys Lys Asn Ile Gly Tyr His Phe Leu Asn
625 630 635 640

Lys Pro Lys Ile Thr Val Lys Lys Glu Ser His Thr Gly Lys Trp Lys
645 650 655

Glu Ile Asn Lys Ser Gln Lys Asp Thr Gln Lys Thr Asp Glu Tyr Tyr
660 665 670

Glu Val Thr Gln Lys His Ser Asn Ser Asp Asn Lys Tyr Gly Tyr Val
675 680 685

Leu Tyr Pro Gly Leu Ser Lys Asp Val Phe Lys Thr Lys Lys Asp Glu
690 695 700

Val Thr Val Val Lys Gln Glu Asp Asp Phe His Val Val Lys Asp Asn
705 710 715 720

Glu Ser Val Trp Ala Gly Val Asn Tyr Ser Asn Ser Thr Gln Thr Phe
725 730 735

Asp Ile Asn Asn Thr Lys Val Glu Val Lys Ala Lys Gly Met Phe Ile
740 745 750

Leu Lys Lys Lys Asp Asp Asn Thr Tyr Glu Cys Ser Phe Tyr Asn Pro
755 760 765

Glu Ser Thr Asn Ser Ala Ser Asp Ile Glu Ser Lys Ile Ser Met Thr
770 775 780

Gly Tyr Ser Ile Thr Asn Lys Asn Thr Ser Thr Ser Asn Glu Ser Gly
785 790 795 800

Val His Phe Glu Leu Thr Lys
805

<210> 290

<211> 1066

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 290

```
Met Gln Thr Lys Thr Lys Lys Leu Ile Val Ser Leu Ser Ser Leu Val
 1               5                  10                  15

Leu Ser Gly Phe Leu Leu Asn His Tyr Met Thr Ile Gly Ala Glu Glu
            20                  25                  30
Thr Thr Thr Asn Thr Ile Gln Gln Ser Gln Lys Glu Val Gln Tyr Gln
        35                  40                  45
Gln Arg Asp Thr Lys Asn Leu Val Glu Asn Gly Asp Phe Gly Gln Thr
    50                  55                  60
Glu Asp Gly Ser Ser Pro Trp Thr Gly Ser Lys Ala Gln Gly Trp Ser
65                  70                  75                  80

Ala Trp Val Asp Gln Lys Asn Ser Ala Asp Ala Ser Thr Arg Val Ile
                85                  90                  95
Glu Ala Lys Asp Gly Ala Ile Thr Ile Ser Ser His Glu Lys Leu Arg
            100                 105                 110
Ala Ala Leu His Arg Met Val Pro Ile Glu Ala Lys Lys Lys Tyr Lys
        115                 120                 125
Leu Arg Phe Lys Ile Lys Thr Asp Asn Lys Ile Gly Ile Ala Lys Val
    130                 135                 140

Arg Ile Ile Glu Glu Ser Gly Lys Asp Lys Arg Leu Trp Asn Ser Ala
145                 150                 155                 160
Thr Thr Ser Gly Thr Lys Asp Trp Gln Thr Ile Glu Ala Asp Tyr Ser
                165                 170                 175
Pro Thr Leu Asp Val Asp Lys Ile Lys Leu Glu Leu Phe Tyr Glu Thr
            180                 185                 190
Gly Thr Gly Thr Val Ser Phe Lys Asp Ile Glu Leu Val Glu Val Ala
        195                 200                 205

Asp Gln Leu Ser Glu Asp Ser Gln Thr Asp Lys Gln Leu Glu Glu Lys
    210                 215                 220
Ile Asp Leu Pro Ile Gly Lys Lys His Val Phe Ser Leu Ala Asp Tyr
225                 230                 235                 240
Thr Tyr Lys Val Glu Asn Pro Asp Val Ala Ser Val Lys Asn Gly Ile
```

245 250 255

Leu Glu Pro Leu Lys Glu Gly Thr Thr Asn Val Ile Val Ser Lys Asp

260 265 270

Gly Lys Glu Val Lys Lys Ile Pro Leu Lys Ile Leu Ala Ser Val Lys

275 280 285

Asp Ala Tyr Thr Asp Arg Leu Asp Asp Trp Asn Gly Ile Ile Ala Gly

290 295 300

Asn Gln Tyr Tyr Asp Ser Lys Asn Glu Gln Met Ala Lys Leu Asn Gln

305 310 315 320

Glu Leu Glu Gly Lys Val Ala Asp Ser Leu Ser Ser Ile Ser Ser Gln

325 330 335

Ala Asp Arg Thr Tyr Leu Trp Glu Lys Phe Ser Asn Tyr Lys Thr Ser

340 345 350

Ala Asn Leu Thr Ala Thr Tyr Arg Lys Leu Glu Glu Met Ala Lys Gln

355 360 365

Val Thr Asn Pro Ser Ser Arg Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Val Val Arg

370 375 380

Thr Val Arg Asp Ser Met Glu Trp Met His Lys His Val Tyr Asn Ser

385 390 395 400

Glu Lys Ser Ile Val Gly Asn Trp Trp Asp Tyr Glu Ile Gly Thr Pro

405 410 415

Arg Ala Ile Asn Asn Thr Leu Ser Leu Met Lys Glu Tyr Phe Ser Asp

420 425 430

Glu Glu Ile Lys Lys Tyr Thr Asp Val Ile Glu Lys Phe Val Pro Asp

435 440 445

Pro Glu His Phe Arg Lys Thr Thr Asp Asn Pro Phe Lys Ala Leu Gly

450 455 460

Gly Asn Leu Val Asp Met Gly Arg Val Lys Val Ile Ala Gly Leu Leu

465 470 475 480

Arg Lys Asp Asp Gln Glu Ile Ser Ser Thr Ile Arg Ser Ile Glu Gln

485 490 495

Val Phe Lys Leu Val Asp Gln Gly Glu Gly Phe Tyr Gln Asp Gly Ser
500 505 510
Tyr Ile Asp His Thr Asn Val Ala Tyr Thr Gly Ala Tyr Gly Asn Val
515 520 525

Leu Ile Asp Gly Leu Ser Gln Leu Leu Pro Val Ile Gln Lys Thr Lys
530 535 540
Asn Pro Ile Asp Lys Asp Lys Met Gln Thr Met Tyr His Trp Ile Asp
545 550 555 560
Lys Ser Phe Ala Pro Leu Leu Val Asn Gly Glu Leu Met Asp Met Ser
565 570 575
Arg Gly Arg Ser Ile Ser Arg Ala Asn Ser Glu Gly His Val Ala Ala
580 585 590

Val Glu Val Leu Arg Gly Ile His Arg Ile Ala Asp Met Ser Glu Gly
595 600 605
Glu Thr Lys Gln Cys Leu Gln Ser Leu Val Lys Thr Ile Val Gln Ser
610 615 620
Asp Ser Tyr Tyr Asp Val Phe Lys Asn Leu Lys Thr Tyr Lys Asp Ile
625 630 635 640
Ser Leu Met Gln Ser Leu Leu Ser Asp Ala Gly Val Ala Ser Val Pro
645 650 655

Arg Pro Ser Tyr Leu Ser Ala Phe Asn Lys Met Asp Lys Thr Ala Met
660 665 670
Tyr Asn Ala Glu Lys Gly Phe Gly Phe Gly Leu Ser Leu Phe Ser Ser
675 680 685
Arg Thr Leu Asn Tyr Glu His Met Asn Lys Glu Asn Lys Arg Gly Trp
690 695 700
Tyr Thr Ser Asp Gly Met Phe Tyr Leu Tyr Asn Gly Asp Leu Ser His
705 710 715 720

Tyr Ser Asp Gly Tyr Trp Pro Thr Val Asn Pro Tyr Lys Met Pro Gly
725 730 735
Thr Thr Glu Thr Asp Ala Lys Arg Ala Asp Ser Asp Thr Gly Lys Val

740 745 750

Leu Pro Ser Ala Phe Val Gly Thr Ser Lys Leu Asp Asp Ala Asn Ala

755 760 765

Thr Ala Thr Met Asp Phe Thr Asn Trp Asn Gln Thr Leu Thr Ala His

770 775 780

Lys Ser Trp Phe Met Leu Lys Asp Lys Ile Ala Phe Leu Gly Ser Asn

785 790 795 800

Ile Gln Asn Thr Ser Thr Asp Thr Ala Ala Thr Thr Ile Asp Gln Arg

805 810 815

Lys Leu Glu Ser Gly Asn Pro Tyr Lys Val Tyr Val Asn Asp Lys Glu

820 825 830

Ala Ser Leu Thr Glu Gln Glu Lys Asp Tyr Pro Glu Thr Gln Ser Val

835 840 845

Phe Leu Glu Ser Phe Asp Ser Lys Lys Asn Ile Gly Tyr Phe Phe Phe

850 855 860

Lys Lys Ser Ser Ile Ser Met Ser Lys Ala Leu Gln Lys Gly Ala Trp

865 870 875 880

Lys Asp Ile Asn Glu Gly Gln Ser Asp Lys Glu Val Glu Asn Glu Phe

885 890 895

Leu Thr Ile Ser Gln Ala His Lys Gln Asn Arg Asp Ser Tyr Gly Tyr

900 905 910

Met Leu Ile Pro Asn Val Asp Arg Ala Thr Phe Asn Gln Met Ile Lys

915 920 925

Glu Leu Glu Ser Ser Leu Ile Glu Asn Asn Glu Thr Leu Gln Ser Val

930 935 940

Tyr Asp Ala Lys Gln Gly Val Trp Gly Ile Val Lys Tyr Asp Asp Ser

945 950 955 960

Val Ser Thr Ile Ser Asn Gln Phe Gln Val Leu Lys Arg Gly Val Tyr

965 970 975

Thr Ile Arg Lys Glu Gly Asp Glu Tyr Lys Ile Ala Tyr Tyr Asn Pro

980 985 990

Glu Thr Gln Glu Ser Ala Pro Asp Gln Glu Val Phe Lys Lys Leu Glu
995 1000 1005
Gln Ala Ala Gln Pro Gln Val Gln Asn Ser Lys Glu Lys Glu Lys Ser
1010 1015 1020
Glu Glu Glu Lys Asn His Ser Asp Gln Lys Asn Leu Pro Gln Thr Gly
1025 1030 1035 1040

Glu Gly Gln Ser Ile Leu Ala Ser Leu Gly Phe Leu Leu Leu Gly Ala
1045 1050 1055
Phe Tyr Leu Phe Arg Arg Gly Lys Asn Asn
1060 1065

<210> 291
<211> 1078
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae (strain ATCC BAA-255/R6)
<220>
<223> hyaluronan lyase
<400> 291
Met Ile Leu Gln Tyr Val Tyr Trp Ser Val Tyr Met Gln Thr Lys Thr
1 5 10 15
Lys Lys Leu Ile Val Ser Leu Ser Ser Leu Val Leu Ser Gly Phe Leu

20 25 30
Leu Asn His Tyr Met Thr Val Gly Ala Glu Glu Thr Thr Thr Asn Thr
35 40 45
Ile Gln Gln Ser Gln Lys Glu Val Gln Tyr Gln Gln Arg Asp Thr Lys
50 55 60
Asn Leu Val Glu Asn Gly Asp Phe Gly Gln Thr Glu Asp Gly Ser Ser
65 70 75 80
Pro Trp Thr Gly Ser Lys Ala Gln Gly Trp Ser Ala Trp Val Asp Gln

85 90 95
Lys Asn Ser Ser Ala Asp Ala Ser Thr Arg Val Ile Glu Ala Lys Asp
100 105 110
Gly Ala Ile Thr Ile Ser Ser Pro Glu Lys Leu Arg Ala Ala Val His

115 120 125

Arg Met Val Pro Ile Glu Ala Lys Lys Lys Tyr Lys Leu Arg Phe Lys

130 135 140

Ile Lys Thr Asp Asn Lys Val Gly Ile Ala Lys Val Arg Ile Ile Glu

145 150 155 160

Glu Ser Gly Lys Asp Lys Arg Leu Trp Asn Ser Ala Thr Thr Ser Gly

165 170 175

Thr Lys Asp Trp Gln Thr Ile Glu Ala Asp Tyr Ser Pro Thr Leu Asp

180 185 190

Val Asp Lys Ile Lys Leu Glu Leu Phe Tyr Glu Thr Gly Thr Gly Thr

195 200 205

Val Ser Phe Lys Asp Ile Glu Leu Val Glu Val Ala Asp Gln Pro Ser

210 215 220

Glu Asp Ser Gln Thr Asp Lys Gln Leu Glu Glu Lys Ile Asp Leu Pro

225 230 235 240

Ile Gly Lys Lys His Val Phe Ser Leu Ala Asp Tyr Thr Tyr Lys Val

245 250 255

Glu Asn Pro Asp Val Ala Ser Val Lys Asn Gly Ile Leu Glu Pro Leu

260 265 270

Lys Glu Gly Thr Thr Asn Val Ile Val Ser Lys Asp Gly Lys Glu Val

275 280 285

Lys Lys Ile Pro Leu Lys Ile Leu Ala Ser Val Lys Asp Thr Tyr Thr

290 295 300

Asp Arg Leu Asp Asp Trp Asn Gly Ile Ile Ala Gly Asn Gln Tyr Tyr

305 310 315 320

Asp Ser Lys Asn Glu Gln Met Ala Lys Leu Asn Gln Glu Leu Glu Gly

325 330 335

Lys Val Ala Asp Ser Leu Ser Ser Ile Ser Ser Gln Ala Asp Arg Ile

340 345 350

Tyr Leu Trp Glu Lys Phe Ser Asn Tyr Lys Thr Ser Ala Asn Leu Thr

355 360 365

```
Ala Thr Tyr Arg Lys Leu Glu Glu Met Ala Lys Gln Val Thr Asn Pro
    370                 375                 380
Ser Ser Arg Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Val Val Arg Thr Val Arg Asp
385                 390                 395                 400
Ser Met Glu Trp Met His Lys His Val Tyr Asn Ser Glu Lys Ser Ile

                405                 410                 415
Val Gly Asn Trp Trp Asp Tyr Glu Ile Gly Thr Pro Arg Ala Ile Asn
            420                 425                 430
Asn Thr Leu Ser Leu Met Lys Glu Tyr Phe Ser Asp Glu Glu Ile Lys
        435                 440                 445
Lys Tyr Thr Asp Val Ile Glu Lys Phe Val Pro Asp Pro Glu His Phe
    450                 455                 460
Arg Lys Thr Thr Asp Asn Pro Phe Lys Ala Leu Gly Gly Asn Leu Val

465                 470                 475                 480
Asp Met Gly Arg Val Lys Val Ile Ala Gly Leu Leu Arg Lys Asp Asp
                485                 490                 495
Gln Glu Ile Ser Ser Thr Ile Arg Ser Ile Glu Gln Val Phe Lys Leu
            500                 505                 510
Val Asp Gln Gly Glu Gly Phe Tyr Gln Asp Gly Ser Tyr Ile Asp His
        515                 520                 525
Thr Asn Val Ala Tyr Thr Gly Ala Tyr Gly Asn Val Leu Ile Asp Gly

    530                 535                 540
Leu Ser Gln Leu Leu Pro Val Ile Gln Lys Thr Lys Asn Pro Ile Asp
545                 550                 555                 560
Lys Asp Lys Met Gln Thr Met Tyr His Trp Ile Asp Lys Ser Phe Ala
                565                 570                 575
Pro Leu Leu Val Asn Gly Glu Leu Met Asp Met Ser Arg Gly Arg Ser
            580                 585                 590
Ile Ser Arg Ala Asn Ser Glu Gly His Val Ala Ala Val Glu Val Leu

        595                 600                 605
Arg Gly Ile His Arg Ile Ala Asp Met Ser Glu Gly Glu Thr Lys Gln
```

610 615 620

Arg Leu Gln Ser Leu Val Lys Thr Ile Val Gln Ser Asp Ser Tyr Tyr

625 630 635 640

Asp Val Phe Lys Asn Leu Lys Thr Tyr Lys Asp Ile Ser Leu Met Gln

645 650 655

Ser Leu Leu Ser Asp Ala Gly Val Ala Ser Val Pro Arg Thr Ser Tyr

660 665 670

Leu Ser Ala Phe Asn Lys Met Asp Lys Thr Ala Met Tyr Asn Ala Glu

675 680 685

Lys Gly Phe Gly Phe Gly Leu Ser Leu Phe Ser Ser Arg Thr Leu Asn

690 695 700

Tyr Glu His Met Asn Lys Glu Asn Lys Arg Gly Trp Tyr Thr Ser Asp

705 710 715 720

Gly Met Phe Tyr Leu Tyr Asn Gly Asp Leu Ser His Tyr Ser Asp Gly

725 730 735

Tyr Trp Pro Thr Val Asn Pro Tyr Lys Met Pro Gly Thr Thr Glu Thr

740 745 750

Asp Ala Lys Arg Ala Asp Ser Asp Thr Gly Lys Val Leu Pro Ser Ala

755 760 765

Phe Val Gly Thr Ser Lys Leu Asp Asp Ala Asn Ala Thr Ala Thr Met

770 775 780

Asp Phe Thr Asn Trp Asn Gln Thr Leu Thr Ala His Lys Ser Trp Phe

785 790 795 800

Met Leu Lys Asp Lys Ile Ala Phe Leu Gly Ser Asn Ile Gln Asn Thr

805 810 815

Ser Thr Asp Thr Ala Ala Thr Thr Ile Asp Gln Arg Lys Leu Glu Ser

820 825 830

Ser Asn Pro Tyr Lys Val Tyr Val Asn Asp Lys Glu Ala Ser Leu Thr

835 840 845

Glu Gln Glu Lys Asp Tyr Pro Glu Thr Gln Ser Val Phe Leu Glu Ser

850 855 860

Ser Asp Ser Lys Lys Asn Ile Gly Tyr Phe Phe Phe Lys Lys Ser Ser
865 870 875 880
Ile Ser Met Ser Lys Ala Leu Gln Lys Gly Ala Trp Lys Asp Ile Asn
885 890 895
Glu Gly Gln Ser Asp Lys Glu Val Glu Asn Glu Phe Leu Thr Ile Ser
900 905 910
Gln Ala His Lys Gln Asn Gly Asp Ser Tyr Gly Tyr Met Leu Ile Pro

915 920 925
Asn Val Asp Arg Ala Thr Phe Asn Gln Met Ile Lys Glu Leu Glu Ser
930 935 940
Ser Leu Ile Glu Asn Asn Glu Thr Leu Gln Ser Val Tyr Asp Ala Lys
945 950 955 960
Gln Gly Val Trp Gly Ile Val Lys Tyr Asp Asp Ser Val Ser Thr Ile
965 970 975
Ser Asn Gln Phe Gln Val Leu Lys Arg Gly Val Tyr Thr Ile Arg Lys

980 985 990
Glu Gly Asp Glu Tyr Lys Ile Ala Tyr Tyr Asn Pro Glu Thr Gln Glu
995 1000 1005
Ser Ala Pro Asp Gln Glu Val Phe Lys Lys Leu Glu Gln Ala Ala Gln
1010 1015 1020
Pro Gln Val Gln Asn Ser Lys Glu Lys Glu Lys Ser Glu Glu Glu Lys
1025 1030 1035 1040
Asn His Ser Asp Gln Lys Asn Leu Pro Gln Thr Gly Glu Gly Gln Ser

1045 1050 1055
Ile Leu Ala Ser Leu Gly Phe Leu Leu Leu Gly Ala Phe Tyr Leu Phe
1060 1065 1070
Arg Arg Gly Lys Asn Asn
1075

<210> 292
<211> 1067
<212> PRT
<213> Streptococcus pneumoniae serotype 2 (strain D39/NCTC 7466)

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 292

Met Gln Thr Lys Thr Lys Lys Leu Ile Val Ser Leu Ser Ser Leu Val
1 5 10 15

Leu Ser Gly Phe Leu Leu Asn His Tyr Met Thr Val Gly Ala Glu Glu
20 25 30

Thr Thr Thr Asn Thr Ile Gln Gln Ser Gln Lys Glu Val Gln Tyr Gln
35 40 45

Gln Arg Asp Thr Lys Asn Leu Val Glu Asn Gly Asp Phe Gly Gln Thr
50 55 60

Glu Asp Gly Ser Ser Pro Trp Thr Gly Ser Lys Ala Gln Gly Trp Ser
65 70 75 80

Ala Trp Val Asp Gln Lys Asn Ser Ser Ala Asp Ala Ser Thr Arg Val
85 90 95

Ile Glu Ala Lys Asp Gly Ala Ile Thr Ile Ser Ser Pro Glu Lys Leu
100 105 110

Arg Ala Ala Val His Arg Met Val Pro Ile Glu Ala Lys Lys Lys Tyr
115 120 125

Lys Leu Arg Phe Lys Ile Lys Thr Asp Asn Lys Val Gly Ile Ala Lys
130 135 140

Val Arg Ile Ile Glu Glu Ser Gly Lys Asp Lys Arg Leu Trp Asn Ser
145 150 155 160

Ala Thr Thr Ser Gly Thr Lys Asp Trp Gln Thr Ile Glu Ala Asp Tyr
165 170 175

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

Thr Gly Thr Gly Thr Val Ser Phe Lys Asp Ile Glu Leu Val Glu Val
195 200 205

Ala Asp Gln Pro Ser Glu Asp Ser Gln Thr Asp Lys Gln Leu Glu Glu
210 215 220

Lys Ile Asp Leu Pro Ile Gly Lys Lys His Val Phe Ser Leu Ala Asp
225 230 235 240
Tyr Thr Tyr Lys Val Glu Asn Pro Asp Val Ala Ser Val Lys Asn Gly
245 250 255
Ile Leu Glu Pro Leu Lys Glu Gly Thr Thr Asn Val Ile Val Ser Lys
260 265 270

Asp Gly Lys Glu Val Lys Lys Ile Pro Leu Lys Ile Leu Ala Ser Val
275 280 285
Lys Asp Thr Tyr Thr Asp Arg Leu Asp Asp Trp Asn Gly Ile Ile Ala
290 295 300
Gly Asn Gln Tyr Tyr Asp Ser Lys Asn Glu Gln Met Ala Lys Leu Asn
305 310 315 320
Gln Glu Leu Glu Gly Lys Val Ala Asp Ser Leu Ser Ser Ile Ser Ser
325 330 335

Gln Ala Asp Arg Ile Tyr Leu Trp Glu Lys Phe Ser Asn Tyr Lys Thr
340 345 350
Ser Ala Asn Leu Thr Ala Thr Tyr Arg Lys Leu Glu Glu Met Ala Lys
355 360 365
Gln Val Thr Asn Pro Ser Ser Arg Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Val Val
370 375 380
Arg Thr Val Arg Asp Ser Met Glu Trp Met His Lys His Val Tyr Asn
385 390 395 400

Ser Glu Lys Ser Ile Val Gly Asn Trp Trp Asp Tyr Glu Ile Gly Thr
405 410 415
Pro Arg Ala Ile Asn Asn Thr Leu Ser Leu Met Lys Glu Tyr Phe Ser
420 425 430
Asp Glu Glu Ile Lys Lys Tyr Thr Asp Val Ile Glu Lys Phe Val Pro
435 440 445
Asp Pro Glu His Phe Arg Lys Thr Thr Asp Asn Pro Phe Lys Ala Leu
450 455 460

Gly Gly Asn Leu Val Asp Met Gly Arg Val Lys Val Ile Ala Gly Leu

465 470 475 480

Leu Arg Lys Asp Asp Gln Glu Ile Ser Ser Thr Ile Arg Ser Ile Glu

485 490 495

Gln Val Phe Lys Leu Val Asp Gln Gly Glu Gly Phe Tyr Gln Asp Gly

500 505 510

Ser Tyr Ile Asp His Thr Asn Val Ala Tyr Thr Gly Ala Tyr Gly Asn

515 520 525

Val Leu Ile Asp Gly Leu Ser Gln Leu Leu Pro Val Ile Gln Lys Thr

530 535 540

Lys Asn Pro Ile Asp Lys Asp Lys Met Gln Thr Met Tyr His Trp Ile

545 550 555 560

Asp Lys Ser Phe Ala Pro Leu Leu Val Asn Gly Glu Leu Met Asp Met

565 570 575

Ser Arg Gly Arg Ser Ile Ser Arg Ala Asn Ser Glu Gly His Val Ala

580 585 590

Ala Val Glu Val Leu Arg Gly Ile His Arg Ile Ala Asp Met Ser Glu

595 600 605

Gly Glu Thr Lys Gln Arg Leu Gln Ser Leu Val Lys Thr Ile Val Gln

610 615 620

Ser Asp Ser Tyr Tyr Asp Val Phe Lys Asn Leu Lys Thr Tyr Lys Asp

625 630 635 640

Ile Ser Leu Met Gln Ser Leu Leu Ser Asp Ala Gly Val Ala Ser Val

645 650 655

Pro Arg Thr Ser Tyr Leu Ser Ala Phe Asn Lys Met Asp Lys Thr Ala

660 665 670

Met Tyr Asn Ala Glu Lys Gly Phe Gly Phe Gly Leu Ser Leu Phe Ser

675 680 685

Ser Arg Thr Leu Asn Tyr Glu His Met Asn Lys Glu Asn Lys Arg Gly

690 695 700

Trp Tyr Thr Ser Asp Gly Met Phe Tyr Leu Tyr Asn Gly Asp Leu Ser

705 710 715 720

```
His Tyr Ser Asp Gly Tyr Trp Pro Thr Val Asn Pro Tyr Lys Met Pro
                725                 730                 735
Gly Thr Thr Glu Thr Asp Ala Lys Arg Ala Asp Ser Asp Thr Gly Lys
            740                 745                 750
Val Leu Pro Ser Ala Phe Val Gly Thr Ser Lys Leu Asp Asp Ala Asn
        755                 760                 765
Ala Thr Ala Thr Met Asp Phe Thr Asn Trp Asn Gln Thr Leu Thr Ala
    770                 775                 780

His Lys Ser Trp Phe Met Leu Lys Asp Lys Ile Ala Phe Leu Gly Ser
785                 790                 795                 800
Asn Ile Gln Asn Thr Ser Thr Asp Thr Ala Ala Thr Thr Ile Asp Gln
                805                 810                 815
Arg Lys Leu Glu Ser Ser Asn Pro Tyr Lys Val Tyr Val Asn Asp Lys
            820                 825                 830
Glu Ala Ser Leu Thr Glu Gln Glu Lys Asp Tyr Pro Glu Thr Gln Ser
        835                 840                 845

Val Phe Leu Glu Ser Ser Asp Ser Lys Lys Asn Ile Gly Tyr Phe Phe
    850                 855                 860
Phe Lys Lys Ser Ser Ile Ser Met Ser Lys Ala Leu Gln Lys Gly Ala
865                 870                 875                 880
Trp Lys Asp Ile Asn Glu Gly Gln Ser Asp Lys Glu Val Glu Asn Glu
                885                 890                 895
Phe Leu Thr Ile Ser Gln Ala His Lys Gln Asn Gly Asp Ser Tyr Gly
            900                 905                 910

Tyr Met Leu Ile Pro Asn Val Asp Arg Ala Thr Phe Asn Gln Met Ile
        915                 920                 925
Lys Glu Leu Glu Ser Ser Leu Ile Glu Asn Asn Glu Thr Leu Gln Ser
    930                 935                 940
Val Tyr Asp Ala Lys Gln Gly Val Trp Gly Ile Val Lys Tyr Asp Asp
945                 950                 955                 960
Ser Val Ser Thr Ile Ser Asn Gln Phe Gln Val Leu Lys Arg Gly Val
```

965 970 975

Tyr Thr Ile Arg Lys Glu Gly Asp Glu Tyr Lys Ile Ala Tyr Tyr Asn
980 985 990
Pro Glu Thr Gln Glu Ser Ala Pro Asp Gln Glu Val Phe Lys Lys Leu
995 1000 1005
Glu Gln Ala Ala Gln Pro Gln Val Gln Asn Ser Lys Glu Lys Glu Lys
1010 1015 1020
Ser Glu Glu Glu Lys Asn His Ser Asp Gln Lys Asn Leu Pro Gln Thr
1025 1030 1035 1040

Gly Glu Gly Gln Ser Ile Leu Ala Ser Leu Gly Phe Leu Leu Leu Gly
1045 1050 1055
Ala Phe Tyr Leu Phe Arg Arg Gly Lys Asn Asn
1060 1065

<210> 293
<211> 805
<212> PRT
<213> Streptococcus pyogenes serotype M1
<220>
<223> hyaluronan lyase
<400> 293
Met Asn Thr Tyr Phe Cys Thr His His Lys Gln Leu Leu Leu Tyr Ser
1 5 10 15
Asn Leu Phe Leu Ser Phe Ala Met Met Gly Gln Gly Thr Ala Ile Tyr

20 25 30
Ala Asp Thr Leu Thr Ser Asn Ser Glu Pro Asn Asn Thr Tyr Phe Gln
35 40 45
Thr Gln Thr Leu Thr Thr Thr Asp Ser Glu Lys Lys Val Val Gln Pro
50 55 60
Gln Gln Lys Asp Tyr Tyr Thr Glu Leu Leu Asp Gln Trp Asn Ser Ile
65 70 75 80
Ile Ala Gly Asn Asp Ala Tyr Asp Lys Thr Asn Pro Asp Met Val Thr

85 90 95

Phe His Asn Lys Ala Glu Lys Asp Ala Gln Asn Ile Ile Lys Ser Tyr

100 105 110

Gln Gly Pro Asp His Glu Asn Arg Thr Tyr Leu Trp Glu His Ala Lys

115 120 125

Asp Tyr Ser Ala Ser Ala Asn Ile Thr Lys Thr Tyr Arg Asn Ile Glu

130 135 140

Lys Ile Ala Lys Gln Ile Thr Asn Pro Glu Ser Cys Tyr Tyr Gln Asp

145 150 155 160

Ser Lys Ala Ile Ala Ile Val Lys Asp Gly Met Ala Phe Met Tyr Glu

165 170 175

His Ala Tyr Asn Leu Asp Arg Glu Asn His Gln Thr Thr Gly Lys Glu

180 185 190

Asn Lys Glu Asn Trp Trp Val Tyr Glu Ile Gly Thr Pro Arg Ala Ile

195 200 205

Asn Asn Thr Leu Ser Leu Met Tyr Pro Tyr Phe Thr Gln Glu Glu Ile

210 215 220

Leu Lys Tyr Thr Ala Pro Ile Glu Lys Phe Val Pro Asp Pro Thr Arg

225 230 235 240

Phe Arg Val Arg Ala Ala Asn Phe Ser Pro Phe Glu Ala Asn Ser Gly

245 250 255

Asn Leu Ile Asp Met Gly Arg Val Lys Leu Ile Ser Gly Ile Leu Arg

260 265 270

Lys Asp Asp Leu Glu Ile Ser Asp Thr Ile Lys Ala Ile Glu Lys Val

275 280 285

Phe Thr Leu Val Asp Glu Gly Asn Gly Phe Tyr Gln Asp Gly Ser Leu

290 295 300

Ile Asp His Val Val Thr Asn Ala Gln Ser Pro Leu Tyr Lys Lys Gly

305 310 315 320

Ile Ala Tyr Thr Gly Ala Tyr Gly Asn Val Leu Ile Asp Gly Leu Ser

325 330 335

Gln Leu Ile Pro Ile Ile Gln Lys Thr Lys Ser Pro Ile Lys Ala Asp

340 345 350

Lys Met Ala Thr Ile Tyr His Trp Ile Asn His Ser Phe Phe Pro Ile

355 360 365

Ile Val Arg Gly Glu Met Met Asp Met Thr Arg Gly Arg Ser Ile Ser

370 375 380

Arg Phe Asn Ala Gln Ser His Val Ala Gly Ile Glu Ala Leu Arg Ala

385 390 395 400

Ile Leu Arg Ile Ala Asp Met Ser Glu Glu Pro His Arg Leu Ala Leu

405 410 415

Lys Thr Arg Ile Lys Thr Leu Val Thr Gln Gly Asn Ala Phe Tyr Asn

420 425 430

Val Tyr Asp Asn Leu Lys Thr Tyr His Asp Ile Lys Leu Met Lys Glu

435 440 445

Leu Leu Ser Asp Thr Ser Val Pro Val Gln Lys Leu Asp Ser Tyr Val

450 455 460

Ala Ser Phe Asn Ser Met Asp Lys Leu Ala Leu Tyr Asn Asn Lys His

465 470 475 480

Asp Phe Ala Phe Gly Leu Ser Met Phe Ser Asn Arg Thr Gln Asn Tyr

485 490 495

Glu Ala Met Asn Asn Glu Asn Leu His Gly Trp Phe Thr Ser Asp Gly

500 505 510

Met Phe Tyr Leu Tyr Asn Asn Asp Leu Gly His Tyr Ser Glu Asn Tyr

515 520 525

Trp Ala Thr Val Asn Pro Tyr Arg Leu Pro Gly Thr Thr Glu Thr Glu

530 535 540

Gln Lys Pro Leu Glu Gly Thr Pro Glu Asn Ile Lys Thr Asn Tyr Gln

545 550 555 560

Gln Val Gly Met Thr Gly Leu Ser Asp Asp Ala Phe Val Ala Ser Lys

565 570 575

Lys Leu Asn Asn Thr Ser Ala Leu Ala Ala Met Thr Phe Thr Asn Trp

580 585 590

Asn Lys Ser Leu Thr Leu Asn Lys Gly Trp Phe Ile Leu Gly Asn Lys

595 600 605

Ile Ile Phe Val Gly Ser Asn Ile Lys Asn Gln Ser Ser His Lys Ala

610 615 620

Tyr Thr Thr Ile Glu Gln Arg Lys Glu Asn Gln Lys Tyr Pro Tyr Cys

625 630 635 640

Ser Tyr Val Asn Asn Gln Pro Val Asp Leu Asn Asn Gln Leu Val Asp

645 650 655

Phe Thr Asn Thr Lys Ser Ile Phe Leu Glu Ser Asp Asp Pro Ala Gln

660 665 670

Asn Ile Gly Tyr Tyr Phe Phe Lys Pro Thr Thr Leu Ser Ile Ser Lys

675 680 685

Ala Leu Gln Thr Gly Lys Trp Gln Asn Ile Lys Ala Asp Asp Lys Ser

690 695 700

Pro Glu Ala Ile Lys Glu Val Ser Asn Thr Phe Ile Thr Ile Met Gln

705 710 715 720

Asn His Thr Gln Asp Gly Asp Arg Tyr Ala Tyr Met Met Leu Pro Asn

725 730 735

Met Thr Arg Gln Glu Phe Glu Thr Tyr Ile Ser Lys Leu Asp Ile Asp

740 745 750

Leu Leu Glu Asn Asn Asp Lys Leu Ala Ala Val Tyr Asp His Asp Ser

755 760 765

Gln Gln Met His Val Ile His Tyr Gly Lys Lys Ala Thr Met Phe Ser

770 775 780

Asn His Asn Leu Ser His Gln Gly Phe Tyr Ser Phe Pro His Pro Val

785 790 795 800

Arg Gln Asn Gln Gln

805

<210> 294

<211> 780

<212> PRT

<213> Streptococcus pyogenes serotype M2 (strain MGAS10270)

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 294

Met Val Tyr Phe Tyr Leu Val Asn Gln Ser Thr Phe Ile Ile Ser Phe
1 5 10 15

Leu Tyr Trp Arg Asn Val Ser Val Asn Thr Tyr Phe Cys Thr His His
20 25 30

Lys Gln Leu Leu Leu Tyr Ser Asn Leu Phe Leu Ser Phe Ala Met Ile
35 40 45

Gly Gln Gly Thr Ala Ile Tyr Ala Asp Thr Leu Thr Ser Asn Ser Glu
50 55 60

Pro Asn Asn Thr Tyr Phe Gln Thr Gln Thr Leu Thr Thr Thr Asp Ser
65 70 75 80

Glu Lys Lys Val Val Gln Pro Gln Gln Lys Asp Tyr Tyr Thr Glu Leu
85 90 95

Leu Asp Gln Trp Asn Ser Ile Ile Ala Gly Asn Asp Ala Tyr Asp Lys
100 105 110

Thr Asn Pro Asp Met Val Thr Phe His Asn Lys Ala Glu Lys Asp Ala
115 120 125

Gln Asn Ile Ile Lys Ser Tyr Gln Gly Pro Asp His Glu Asn Arg Thr
130 135 140

Tyr Leu Trp Glu His Ala Lys Asp Tyr Ser Ala Ser Thr Asn Ile Thr
145 150 155 160

Lys Thr Tyr Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ala Lys Gln Ile Thr Asn Pro
165 170 175

Glu Ser Cys Tyr Tyr Gln Asp Ser Lys Ala Ile Ala Ile Val Lys Asp
180 185 190

Gly Met Ala Phe Met Tyr Glu His Ala Tyr Asn Leu Asn Arg Glu Asn
195 200 205

His Gln Thr Thr Gly Lys Glu Asn Lys Glu Asn Trp Trp Val Tyr Glu

210 215 220

Ile Gly Thr Pro Arg Ala Ile Asn Asn Thr Leu Ser Leu Met Tyr Pro
225 230 235 240
Tyr Phe Thr Gln Glu Glu Ile Leu Lys Tyr Thr Ala Pro Ile Glu Lys
245 250 255
Phe Val Pro Asp Pro Thr Arg Phe Arg Val Arg Ala Ala Asn Phe Ser
260 265 270
Pro Phe Glu Ala Asn Ser Gly Asn Leu Ile Asp Met Gly Arg Val Lys
275 280 285

Leu Ile Ser Gly Ile Leu Arg Lys Asp Asp Leu Glu Ile Ser Asp Thr
290 295 300
Ile Lys Ala Ile Glu Lys Val Phe Thr Leu Val Asp Glu Gly Asn Gly
305 310 315 320
Phe Tyr Gln Asp Gly Ser Leu Ile Asp His Val Val Thr Asn Thr Gln
325 330 335
Ser Pro Leu Tyr Lys Lys Gly Ile Ala Tyr Thr Gly Ala Tyr Gly Asn
340 345 350

Val Leu Ile Asp Gly Leu Ser Gln Leu Ile Pro Ile Ile Gln Lys Thr
355 360 365
Lys Ser Pro Ile Glu Ala Asp Lys Met Ala Thr Ile Tyr His Trp Ile
370 375 380
Asn His Ser Phe Phe Pro Ile Ile Val Arg Gly Glu Met Met Asp Met
385 390 395 400
Thr Arg Gly Arg Ser Ile Ser Arg Phe Asn Ala Gln Ser His Val Ala
405 410 415

Gly Ile Glu Ala Leu Arg Ala Ile Leu Arg Ile Ala Asp Met Ser Glu
420 425 430
Glu Pro His Arg Leu Glu Leu Lys Thr Arg Ile Lys Thr Leu Val Thr
435 440 445
Gln Gly Asn Ala Phe Tyr Asn Val Tyr Asp Asn Leu Lys Thr Tyr His
450 455 460

Asp Ile Lys Leu Met Lys Glu Leu Leu Ser Asp Thr Ser Val Pro Val
465 470 475 480

Gln Lys Leu Asp Ser Tyr Val Ala Ser Phe Asn Ser Met Asp Lys Leu
485 490 495
Ala Leu Tyr Asn Asn Lys His Asp Phe Ala Phe Gly Leu Ser Met Phe
500 505 510
Ser Asn Arg Thr Gln Asn Tyr Glu Ala Met Asn Asn Glu Asn Leu His
515 520 525
Gly Trp Phe Thr Ser Asp Gly Met Phe Tyr Leu Tyr Asn Asn Asp Leu
530 535 540

Gly His Tyr Ser Glu Asn Tyr Trp Ala Thr Val Asn Pro Tyr Arg Leu
545 550 555 560
Pro Gly Thr Thr Glu Thr Glu Gln Lys Pro Leu Glu Gly Thr Pro Glu
565 570 575
Asn Ile Lys Thr Asn Tyr Gln Gln Val Gly Met Thr Ser Leu Ser Asp
580 585 590
Asp Ala Phe Val Ala Ser Lys Lys Leu Asn Asn Thr Ser Ala Leu Ala
595 600 605

Ala Met Thr Phe Thr Asn Trp Asn Lys Ser Leu Thr Leu Asn Lys Gly
610 615 620
Trp Phe Ile Leu Gly Asn Lys Ile Ile Phe Val Gly Ser Asn Ile Lys
625 630 635 640
Asn Gln Ser Ser His Lys Ala Tyr Thr Thr Ile Glu Gln Arg Lys Glu
645 650 655
Asn Gln Lys His Pro Tyr Cys Ser Tyr Val Asn Asn Gln Pro Val Asp
660 665 670

Leu Asn Asn Gln Leu Val Asp Phe Thr Asn Thr Lys Ser Ile Phe Leu
675 680 685
Glu Ser Asp Asp Pro Ala Gln Asn Ile Gly Tyr Tyr Phe Phe Lys Pro
690 695 700
Arg Thr Leu Ser Ile Ser Lys Ala Leu Gln Thr Gly Lys Trp Gln Asn

705 710 715 720

Ile Lys Ala Asp Asp Lys Ser Pro Glu Ala Ile Lys Glu Val Ser Asn

725 730 735

Thr Phe Ile Thr Ile Met Gln Asn His Thr Gln Glu Gly Asp Arg Tyr

740 745 750

Ala Tyr Met Met Leu Pro Asn Met Thr Arg Gln Glu Phe Glu Thr Tyr

755 760 765

Ile Ser Lys Leu Asp Ile Asp Leu Leu Glu Asn Asn

770 775 780

<210> 295

<211> 868

<212> PRT

<213> Streptococcus pyogenes serotype M4 (strain MGAS10750)

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 295

Met Asn Thr Tyr Phe Cys Thr His His Lys Gln Leu Leu Leu Tyr Ser

1 5 10 15

Asn Leu Phe Leu Ser Phe Ala Met Met Gly Gln Gly Thr Ala Ile Tyr

20 25 30

Ala Asp Thr Leu Thr Ser Asn Ser Lys Pro Asn Asn Thr Tyr Phe Gln

35 40 45

Thr Gln Thr Leu Thr Thr Thr Asp Ser Glu Lys Lys Val Val Gln Pro

50 55 60

Gln Gln Lys Asp Tyr Tyr Thr Glu Leu Leu Asp Gln Trp Asn Ser Ile

65 70 75 80

Ile Ala Gly Asn Asp Ala Tyr Asp Lys Thr Asn Pro Asp Met Val Thr

85 90 95

Phe His Asn Lys Ala Glu Lys Asp Ala Gln Asn Ile Ile Lys Ser Tyr

100 105 110

Gln Glu Pro Asp His Glu Asn Arg Thr Tyr Leu Trp Glu His Ala Lys

115 120 125

Asp Tyr Ser Ala Ser Ala Asn Ile Thr Lys Thr Tyr Arg Asn Ile Glu

130 135 140

Lys Ile Ala Lys Gln Ile Thr Asn Pro Glu Ser Cys Tyr Tyr Gln Asp
145 150 155 160
Ser Lys Ala Ile Ala Ile Val Lys Asp Gly Met Ala Phe Met Tyr Glu
165 170 175
His Ala Tyr Asn Leu Asp Arg Glu Asn His Gln Thr Thr Gly Lys Glu
180 185 190
Asn Lys Glu Asn Trp Trp Asp Tyr Glu Ile Gly Thr Pro Arg Ala Ile

195 200 205

Asn Asn Thr Leu Ser Leu Met Tyr Pro Tyr Phe Thr Gln Glu Glu Ile
210 215 220
Leu Lys Tyr Thr Ala Pro Ile Glu Lys Phe Val Pro Asp Pro Thr Arg
225 230 235 240
Phe Arg Val Arg Ala Ala Asn Phe Pro Pro Phe Glu Ala Asn Ser Gly
245 250 255
Asn Leu Ile Asp Met Gly Arg Val Lys Leu Ile Ser Gly Ile Leu Arg

260 265 270

Lys Asp Asp Leu Glu Ile Ser Asp Thr Ile Lys Ala Ile Glu Lys Val
275 280 285
Phe Thr Leu Val Asp Glu Gly Asn Gly Phe Tyr Gln Asp Gly Ser Leu
290 295 300
Ile Asp His Val Val Thr Asn Ala Gln Ser Pro Leu Tyr Lys Lys Gly
305 310 315 320
Ile Ala Tyr Thr Gly Ala Tyr Gly Asn Val Leu Ile Asp Gly Leu Ser

325 330 335

Gln Leu Ile Pro Ile Ile Gln Lys Thr Lys Ser Pro Ile Glu Ala Asp
340 345 350
Lys Met Ala Thr Ile Tyr His Trp Ile Asn His Ser Phe Phe Pro Ile
355 360 365
Ile Val Arg Gly Glu Met Met Asp Met Thr Arg Gly Arg Ser Ile Ser

370 375 380

Arg Phe Asn Ala Gln Ser His Val Ala Gly Ile Glu Ala Leu Arg Ala

385 390 395 400

Ile Leu Arg Ile Ala Asp Met Ser Glu Glu Pro His Arg Leu Ala Leu

405 410 415

Lys Thr Arg Ile Lys Thr Leu Val Thr Gln Gly Asn Val Phe Tyr Asn

420 425 430

Val Tyr Asp Asn Leu Lys Thr Tyr His Asp Ile Lys Leu Met Lys Glu

435 440 445

Leu Leu Ser Asp Thr Ser Val Pro Val Gln Lys Leu Asp Ser Tyr Val

450 455 460

Ala Ser Phe Asn Ser Met Asp Lys Leu Ala Leu Tyr Asn Asn Lys His

465 470 475 480

Asp Phe Ala Phe Gly Leu Ser Met Phe Ser Asn Arg Thr Gln Asn Tyr

485 490 495

Glu Ala Met Asn Asn Glu Asn Leu His Gly Trp Phe Thr Ser Asp Gly

500 505 510

Met Phe Tyr Leu Tyr Asn Asn Asp Leu Gly His Tyr Ser Glu Asn Tyr

515 520 525

Trp Ala Thr Val Asn Pro Tyr Arg Leu Pro Gly Thr Thr Glu Thr Glu

530 535 540

Gln Lys Pro Leu Glu Gly Thr Pro Glu Asn Ile Lys Thr Asn Tyr Gln

545 550 555 560

Gln Val Gly Met Thr Ser Leu Ser Asp Asp Ala Phe Val Ala Ser Lys

565 570 575

Lys Leu Asn Asn Thr Ser Ala Leu Ala Ala Met Thr Phe Thr Asn Trp

580 585 590

Asn Lys Ser Leu Thr Leu Asn Lys Gly Trp Phe Ile Leu Gly Asn Lys

595 600 605

Ile Ile Phe Val Gly Ser Asn Ile Lys Asn Gln Ser Ser His Lys Ala

610 615 620

Tyr Thr Thr Ile Glu Gln Arg Lys Glu Asn Gln Lys His Pro Tyr Cys
625 630 635 640
Ser Tyr Val Asn Asn Gln Pro Val Asp Leu Asn Asn Gln Leu Val Asp

645 650 655
Phe Thr Asn Thr Lys Ser Ile Phe Leu Glu Ser Asp Asp Pro Ala Gln
660 665 670
Asn Ile Gly Tyr Tyr Phe Phe Lys Pro Thr Thr Leu Ser Ile Ser Lys
675 680 685
Ala Leu Gln Thr Gly Lys Trp Gln Asn Ile Lys Ala Asp Asp Lys Ser
690 695 700
Pro Glu Ala Ile Lys Glu Val Ser Asn Thr Phe Ile Thr Ile Met Gln

705 710 715 720
Asn His Thr Gln Asp Gly Asp Arg Tyr Ala Tyr Met Met Leu Pro Asn
725 730 735
Met Thr Arg Gln Glu Phe Glu Thr Tyr Ile Ser Lys Leu Asp Ile Asp
740 745 750
Leu Leu Glu Asn Asn Asp Lys Leu Ala Ala Val Tyr Asp His Asp Ser
755 760 765
Gln Gln Met His Val Ile His Tyr Glu Lys Lys Ala Thr Thr Phe Ser

770 775 780
Asn His Asn Leu Ser His Gln Gly Phe Tyr Ser Phe Pro His Pro Val
785 790 795 800
Lys Gln Asn Gln Gln Gln Lys Leu Ala His Gln Gly Ile Ala Ala Lys
805 810 815
Asn Asn Ala Leu Asn Ser His Lys Ile Pro His Lys Arg Gln Arg Arg
820 825 830
Leu Pro Arg Thr Gly Tyr Gln Ser Ser Ser Leu Glu Phe Leu Gly Gly

835 840 845
Ala Leu Val Ala Ser Phe Asn His Ile Thr Lys Pro Phe Arg Lys Lys
850 855 860
Asp Leu Arg Ile

865

<210> 296

<211> 828

<212> PRT

<213> Streptococcus pyogenes serotype M6

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 296

Met Val Tyr Phe Tyr Leu Val Asp Gln Phe Thr Phe Ile Ile Ser Phe
1 5 10 15

Leu Tyr Trp Arg Asn Leu Ser Val Asn Thr Tyr Phe Cys Thr His His
20 25 30

Lys Gln Leu Leu Leu Tyr Ser Asn Leu Phe Leu Ser Phe Ala Met Met
35 40 45

Gly Gln Gly Thr Ala Ile Tyr Ala Asp Thr Leu Thr Ser Asn Ser Glu
50 55 60

Pro Asn Asn Thr Tyr Phe Gln Thr Gln Thr Leu Thr Thr Thr Asp Ser
65 70 75 80

Glu Lys Lys Val Val Gln Pro Gln Gln Lys Asp Tyr Tyr Thr Glu Leu
85 90 95

Leu Asp Gln Trp Asn Ser Ile Ile Ala Gly Asn Asp Ala Tyr Asp Lys
100 105 110

Thr Asn Pro Asp Met Val Thr Phe His Asn Lys Ala Glu Lys Asp Ala
115 120 125

Gln Asn Ile Ile Lys Ser Tyr Gln Gly Pro Asp His Glu Asn Arg Thr
130 135 140

Tyr Leu Trp Glu His Ala Lys Asp Tyr Ser Ala Ser Thr Asn Ile Thr

145 150 155 160

Lys Thr Tyr Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ala Lys Gln Ile Thr Asn Pro
165 170 175

Glu Ser Cys Tyr Tyr Gln Asp Ser Lys Ala Ile Ala Ile Val Lys Asp
180 185 190

Gly Met Ala Phe Met Tyr Glu His Ala Tyr Asn Leu Asp Arg Glu Asn

195 200 205

His Gln Thr Thr Gly Lys Glu Asn Lys Glu Asn Trp Trp Val Tyr Glu

210 215 220

Ile Gly Thr Pro Arg Ala Ile Asn Asn Thr Leu Ser Leu Met Tyr Pro

225 230 235 240

Tyr Phe Thr Gln Glu Glu Ile Leu Lys Tyr Thr Ala Pro Ile Glu Lys

245 250 255

Phe Val Pro Asp Pro Thr Arg Phe Arg Val Arg Ala Ala Asn Phe Ser

260 265 270

Pro Phe Glu Ala Asn Ser Gly Asn Leu Ile Asp Met Gly Arg Val Lys

275 280 285

Leu Ile Ser Gly Ile Leu Arg Lys Asp Asp Leu Glu Ile Ser Asp Thr

290 295 300

Ile Lys Ala Ile Glu Lys Val Phe Thr Leu Val Asp Glu Gly Asn Gly

305 310 315 320

Phe Tyr Gln Asp Gly Ser Leu Ile Asp His Val Val Thr Asn Ala Gln

325 330 335

Ser Pro Leu Tyr Lys Lys Gly Ile Ala Tyr Thr Gly Ala Tyr Gly Asn

340 345 350

Val Leu Ile Asp Gly Leu Ser Gln Leu Ile Pro Ile Ile Gln Lys Thr

355 360 365

Lys Ser Pro Ile Glu Ala Asp Lys Met Ala Thr Ile Tyr His Trp Ile

370 375 380

Asn His Ser Phe Phe Pro Ile Ile Val Arg Gly Glu Met Met Asp Met

385 390 395 400

Thr Arg Gly Arg Ser Ile Ser Arg Phe Asn Ala Gln Ser His Val Ala

405 410 415

Gly Ile Glu Ala Leu Arg Ala Ile Leu Arg Ile Ala Asp Met Ser Glu

420 425 430

Glu Pro His Arg Leu Ala Leu Lys Thr Arg Ile Lys Thr Leu Val Thr

435 440 445

Gln Gly Asn Ala Phe Tyr Asn Val Tyr Asp Asn Leu Lys Thr Tyr His

450 455 460

Asp Ile Lys Leu Met Lys Glu Leu Leu Ser Asp Thr Phe Val Pro Val

465 470 475 480

Gln Lys Leu Asp Ser Tyr Val Ala Ser Phe Asn Ser Met Asp Lys Leu

485 490 495

Ala Leu Tyr Asn Asn Lys His Asp Phe Ala Phe Gly Leu Ser Met Phe

500 505 510

Ser Asn Arg Thr Gln Asn Tyr Glu Ala Met Asn Asn Glu Asn Leu His

515 520 525

Gly Trp Phe Thr Ser Asp Gly Met Phe Tyr Leu Tyr Asn Asn Asp Leu

530 535 540

Gly His Tyr Ser Glu Asn Tyr Trp Ala Thr Val Asn Pro Tyr Arg Leu

545 550 555 560

Pro Gly Thr Thr Glu Thr Glu Gln Lys Pro Leu Glu Gly Thr Pro Glu

565 570 575

Asn Ile Lys Thr Asp Tyr Gln Gln Val Gly Met Thr Ser Leu Ser Asp

580 585 590

Asp Ala Phe Val Ala Ser Lys Lys Leu Asn Asn Thr Ser Ala Leu Ala

595 600 605

Ala Met Thr Phe Thr Asn Trp Asn Lys Ser Leu Thr Leu Asn Lys Gly

610 615 620

Trp Phe Ile Leu Gly Asn Lys Ile Ile Phe Val Gly Ser Asn Ile Lys

625 630 635 640

Asn Gln Ser Ser His Lys Ala Tyr Thr Thr Ile Glu Gln Arg Lys Glu

645 650 655

Asn Gln Lys His Pro Tyr Cys Ser Tyr Val Asn Asn Gln Pro Val Asp

660 665 670

Leu Asn Asn Gln Leu Val Asp Phe Thr Asn Thr Lys Ser Ile Phe Leu

675 680 685

Glu Ser Asp Asp Pro Ala Gln Asn Ile Gly Tyr Tyr Phe Phe Lys Pro
690 695 700
Thr Thr Leu Ser Ile Ser Lys Ala Leu Gln Thr Gly Lys Trp Gln Asn
705 710 715 720
Ile Lys Ala Asp Asp Lys Ser Pro Glu Ala Ile Lys Glu Val Ser Asn

725 730 735
Thr Phe Ile Thr Ile Met Gln Asn His Thr Gln Asp Gly Asp Arg Tyr
740 745 750
Ala Tyr Met Met Leu Pro Asn Met Thr Arg Gln Glu Phe Glu Thr Tyr
755 760 765
Ile Ser Lys Leu Asp Ile Asp Leu Leu Glu Asn Asn Asp Lys Leu Ala
770 775 780
Ala Val Tyr Asp His Asp Ser Gln Gln Met His Val Ile His Tyr Glu

785 790 795 800
Lys Lys Ala Thr Met Phe Ser Asn His Asn Leu Ser His Gln Gly Phe
805 810 815
Tyr Ser Phe Pro His Pro Val Lys Gln Asn Gln Gln
820 825

<210> 297
<211> 556
<212> PRT
<213> Streptococcus pyogenes serotype M12 (strain MGAS2096)
<220>
<223> hyaluronan lyase
<400> 297
Met Val Tyr Phe Tyr Leu Val Asn Gln Ser Thr Phe Ile Ile Ser Phe
1 5 10 15

Leu Tyr Trp Arg Asn Leu Ser Val Asn Thr Tyr Phe Cys Thr His His
20 25 30
Lys Gln Leu Leu Leu Tyr Ser Asn Leu Phe Leu Ser Phe Ala Met Met
35 40 45
Gly Gln Gly Thr Ala Ile Tyr Ala Asp Thr Leu Thr Ser Asn Ser Glu

50 55 60

Pro Asn Asn Thr Tyr Phe Gln Thr Gln Thr Leu Thr Thr Thr Asp Ser
65 70 75 80

Glu Lys Lys Val Val Gln Pro Gln Gln Lys Asp Tyr Tyr Thr Glu Leu
85 90 95

Leu Asp Gln Trp Asn Ser Ile Ile Ala Gly Asn Asp Ala Tyr Asp Lys
100 105 110

Thr Asn Pro Asp Met Val Thr Phe His Asn Lys Ala Glu Lys Asp Ala
115 120 125

Gln Asn Ile Ile Lys Ser Tyr Gln Gly Pro Asp His Glu Asn Arg Thr
130 135 140

Tyr Leu Gly Asn Met Gln Arg Ile Ile Pro Leu Leu Leu Ile Ser Arg
145 150 155 160

Lys Leu Thr Ala Ile Leu Lys Lys Ile Ser Lys Met Lys Ser Leu Met
165 170 175

Glu Asp Ser Thr Ile Ser Thr Asn Gly Leu Thr Gln Gln Leu Lys Ile
180 185 190

Tyr Asn Asp Met Asp Arg Val Thr Tyr His Asn Lys Gly Leu Asp Phe
195 200 205

Ala Phe Gly Leu Ser Met Thr Ser Lys Asn Val Ala Arg Tyr Glu Ser
210 215 220

Ile Asn Gly Glu Asn Leu Lys Gly Trp His Thr Gly Ala Gly Met Ser
225 230 235 240

Tyr Leu Tyr Asn Ser Asp Val Lys His Tyr Arg Asp Asn Phe Trp Ala
245 250 255

Thr Ala Asp Met Lys Arg Leu Ala Gly Thr Thr Thr Leu Asp Asn Glu
260 265 270

Glu Pro Lys Ser Thr Asp Val Lys Lys Ser Ser Lys Thr Phe Val Gly
275 280 285

Gly Thr Lys Phe Asp Asp Gln His Ala Ser Ile Gly Met Asp Phe Glu
290 295 300

Asn Gln Asp Lys Thr Leu Thr Ala Lys Lys Ser Tyr Phe Ile Leu Asn
305 310 315 320
Asp Lys Ile Val Phe Leu Gly Thr Gly Ile Lys Ser Thr Asp Ser Ser
325 330 335

Lys Asn Pro Val Thr Thr Ile Glu Asn Arg Lys Ala Asn Asp Tyr Lys
340 345 350
Leu Tyr Lys Asp Asp Thr Gln Thr Thr Asn Ser Asp Asn Gln Glu Thr
355 360 365
Asn Ser Leu Phe Leu Glu Ser Thr Asn Ser Thr Gln Asn Asn Ile Gly
370 375 380
Tyr His Phe Leu Asn Glu Ser Lys Ile Thr Val Lys Lys Glu Ser His
385 390 395 400

Thr Gly Lys Trp Ser Asp Ile Asn Lys Ser Gln Lys Asp Ile Gln Lys
405 410 415
Thr Asp Glu Tyr Tyr Glu Val Thr Gln Lys His Ser Asn Thr Asp Ser
420 425 430
Lys Tyr Ala Tyr Val Leu Tyr Pro Gly Leu Ser Lys Asp Val Phe Lys
435 440 445
Ser Lys Ala Ser Lys Val Thr Val Val Lys Gln Glu Asp Asp Phe His
450 455 460

Val Val Lys Asp Asn Glu Ser Val Trp Ala Gly Ile Asn Tyr Ser Asp
465 470 475 480
Ser Ala Lys Thr Phe Glu Ile Asn Asn Thr Lys Val Glu Val Lys Ala
485 490 495
Lys Gly Met Phe Ile Leu Thr Lys Lys Asp Asp Asn Thr Tyr Glu Cys
500 505 510
Ser Phe Tyr Asn Pro Glu Ser Thr Asn Ser Val Ser Asp Ile Glu Ser
515 520 525

Lys Ile Ser Met Thr Gly Tyr Ser Ile Ile Asn Lys Asn Thr Ser Thr
530 535 540
Ser Asn Glu Ser Gly Val Arg Phe Glu Leu Thr Lys

545 550 555

<210> 298

<211> 635

<212> PRT

<213> Streptococcus pyogenes serotype M12 (strain MGAS2096)

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 298

Met Ala Phe Met Tyr Glu His Ala Tyr Asn Leu Asn Arg Glu Asn His
1 5 10 15

Gln Thr Thr Gly Lys Glu Asn Lys Glu Asn Trp Trp Val Tyr Glu Ile
20 25 30

Gly Thr Pro Arg Ala Ile Asn Asn Thr Leu Ser Leu Met Tyr Pro Tyr
35 40 45

Phe Thr Gln Glu Glu Ile Leu Lys Tyr Thr Ala Pro Ile Glu Lys Phe
50 55 60

Val Pro Asp Pro Thr Arg Phe Arg Val Arg Ala Ala Asn Phe Ser Pro
65 70 75 80

Phe Glu Ala Ser Ser Gly Asn Leu Ile Asp Met Gly Arg Val Lys Leu
85 90 95

Ile Ser Gly Ile Leu Arg Lys Asp Asp Leu Glu Ile Ser Asp Thr Ile
100 105 110

Lys Ala Ile Glu Lys Val Phe Thr Leu Val Asp Glu Gly Asn Gly Phe
115 120 125

Tyr Gln Asp Gly Ser Leu Ile Asp His Val Val Thr Asn Ala Gln Ser
130 135 140

Pro Leu Tyr Lys Lys Gly Ile Ala Tyr Thr Gly Ala Tyr Gly Asn Val
145 150 155 160

Leu Ile Asp Gly Leu Ser Gln Leu Ile Pro Ile Ile Gln Lys Thr Lys
165 170 175

Ser Pro Ile Glu Ala Asp Lys Met Ala Thr Ile Tyr His Trp Ile Asn
180 185 190

```
His Ser Phe Phe Pro Ile Ile Val Arg Gly Glu Met Met Asp Met Thr
        195                 200                 205
Arg Gly Arg Ser Ile Ser Arg Phe Asn Ala Gln Ser His Val Ala Gly

    210                 215                 220
Ile Glu Ala Leu Arg Ala Ile Leu Arg Ile Ala Asp Met Ser Glu Glu
225                 230                 235                 240
Pro His Arg Leu Ala Leu Lys Thr Arg Ile Lys Thr Leu Val Thr Gln
                245                 250                 255
Gly Asn Ala Phe Tyr Asn Val Tyr Asp Asn Leu Lys Thr Tyr His Asp
            260                 265                 270
Ile Lys Leu Met Lys Glu Leu Leu Ser Asp Thr Ser Val Pro Val Gln

        275                 280                 285
Lys Leu Asp Ser Tyr Val Ala Ser Phe Asn Ser Met Asp Lys Leu Ala
    290                 295                 300
Leu Tyr Asn Asn Lys His Asp Phe Ala Phe Gly Leu Ser Met Phe Ser
305                 310                 315                 320
Asn Arg Thr Gln Asn Tyr Glu Ala Met Asn Asn Glu Asn Leu His Gly
                325                 330                 335
Trp Phe Thr Ser Asp Gly Met Phe Tyr Leu Tyr Asn Asn Asp Leu Gly

            340                 345                 350
His Tyr Ser Glu Asn Tyr Trp Ala Thr Val Asn Pro Tyr Arg Leu Pro
        355                 360                 365
Gly Thr Thr Glu Thr Glu Gln Lys Pro Leu Glu Gly Thr Pro Glu Asn
    370                 375                 380
Ile Lys Thr Asn Tyr Gln Gln Val Gly Met Thr Ser Leu Ser Asp Asp
385                 390                 395                 400
Ala Phe Val Ala Ser Lys Lys Leu Asn Asn Thr Ser Ala Leu Ala Ala

                405                 410                 415
Met Thr Phe Thr Asn Trp Asn Lys Ser Leu Thr Leu Asn Lys Gly Trp
            420                 425                 430
Phe Ile Leu Gly Asn Lys Ile Ile Phe Val Gly Ser Asn Ile Lys Asn
```

435 440 445

Gln Ser Ser His Lys Ala Tyr Thr Thr Ile Glu Gln Arg Lys Glu Asn

450 455 460

Gln Lys His Pro Tyr Cys Ser Tyr Val Asn Asn Gln Pro Val Asp Leu

465 470 475 480

Asn Asn Gln Leu Val Asp Phe Thr Asn Thr Lys Ser Ile Phe Leu Glu

485 490 495

Ser Asp Asp Pro Ala Gln Asn Ile Gly Tyr Tyr Phe Phe Lys Pro Thr

500 505 510

Thr Leu Ser Ile Ser Lys Ala Leu Gln Thr Gly Lys Trp Gln Asn Ile

515 520 525

Lys Ala Asp Asp Lys Ser Pro Glu Ala Ile Lys Glu Val Ser Asn Thr

530 535 540

Phe Ile Thr Ile Met Gln Asn His Thr Gln Asp Gly Asp Arg Tyr Ala

545 550 555 560

Tyr Met Met Leu Pro Asn Met Thr Arg Gln Glu Phe Glu Thr Tyr Ile

565 570 575

Ser Lys Leu Asp Ile Asp Leu Leu Glu Asn Asn Asp Lys Leu Ala Ala

580 585 590

Val Tyr Asp His Asp Ser Gln Gln Met His Val Ile His Tyr Glu Lys

595 600 605

Lys Ala Thr Met Phe Ser Asn His Asn Leu Ser His Gln Gly Phe Tyr

610 615 620

Ser Phe Pro His Pro Val Lys Gln Asn Gln Gln

625 630 635

<210> 299

<211> 828

<212> PRT

<213> Streptococcus pyogenes serotype M12 (strain MGAS9429)

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 299

Met Val Tyr Phe Tyr Leu Val Asn Gln Ser Thr Phe Ile Ile Ser Phe
1 5 10 15

Leu Tyr Trp Arg Asn Leu Ser Val Asn Thr Tyr Phe Cys Thr His His
20 25 30

Lys Gln Leu Leu Leu Tyr Ser Asn Leu Phe Leu Ser Phe Ala Met Met
35 40 45

Gly Gln Gly Thr Ala Ile Tyr Ala Asp Thr Leu Thr Ser Asn Ser Glu
50 55 60

Pro Asn Asn Thr Tyr Phe Gln Thr Gln Thr Leu Thr Thr Thr Asp Ser
65 70 75 80

Glu Lys Lys Val Val Gln Pro Gln Gln Lys Asp Tyr Tyr Thr Glu Leu
85 90 95

Leu Asp Gln Trp Asn Ser Ile Ile Ala Gly Asn Asp Ala Tyr Val Lys
100 105 110

Thr Asn Pro Asp Met Val Thr Phe His Asn Lys Ala Glu Lys Asp Ala
115 120 125

Gln Asn Ile Ile Lys Ser Tyr Gln Gly Pro Asp His Glu Asn Arg Thr
130 135 140

Tyr Leu Trp Glu His Ala Lys Asp Tyr Ser Ala Ser Thr Asn Ile Thr
145 150 155 160

Lys Thr Tyr Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ala Lys Gln Ile Thr Asn Pro
165 170 175

Glu Ser Cys Tyr Tyr Gln Asp Ser Lys Ala Ile Ala Ile Val Lys Asp
180 185 190

Gly Met Ala Phe Met Tyr Glu His Ala Tyr Asn Leu Asn Arg Glu Asn
195 200 205

His Gln Thr Thr Gly Lys Glu Asn Lys Glu Asn Trp Trp Val Tyr Glu
210 215 220

Ile Gly Thr Pro Arg Ala Ile Asn Asn Thr Leu Ser Leu Met Tyr Pro
225 230 235 240

Tyr Phe Thr Gln Glu Glu Ile Leu Lys Tyr Thr Ala Pro Ile Glu Lys

245 250 255

Phe Val Pro Asp Pro Thr Arg Phe Arg Val Arg Ala Ala Asn Phe Ser

260 265 270

Pro Phe Glu Ala Ser Ser Gly Asn Leu Ile Asp Met Gly Arg Val Lys

275 280 285

Leu Ile Ser Gly Ile Leu Arg Lys Asp Asp Leu Glu Ile Ser Asp Thr

290 295 300

Ile Lys Ala Ile Glu Lys Val Phe Thr Leu Val Asp Glu Gly Asn Gly

305 310 315 320

Phe Tyr Gln Asp Gly Ser Leu Ile Asp His Val Val Thr Asn Ala Gln

325 330 335

Ser Pro Leu Tyr Lys Lys Gly Ile Ala Tyr Thr Gly Ala Tyr Gly Asn

340 345 350

Val Leu Ile Asp Gly Leu Ser Gln Leu Ile Pro Ile Ile Gln Lys Thr

355 360 365

Lys Ser Pro Ile Glu Ala Asp Lys Met Ala Thr Ile Tyr His Trp Ile

370 375 380

Asn His Ser Phe Phe Pro Ile Ile Val Arg Gly Glu Met Met Asp Met

385 390 395 400

Thr Arg Gly Arg Ser Ile Ser Arg Phe Asn Ala Gln Ser His Val Ala

405 410 415

Gly Ile Glu Ala Leu Arg Ala Ile Leu Arg Ile Ala Asp Met Ser Glu

420 425 430

Glu Pro His Arg Leu Ala Leu Lys Thr Arg Ile Lys Thr Leu Val Thr

435 440 445

Gln Gly Asn Ala Phe Tyr Asn Val Tyr Asp Asn Leu Lys Thr Tyr His

450 455 460

Asp Ile Lys Leu Met Lys Glu Leu Leu Ser Asp Thr Ser Val Pro Val

465 470 475 480

Gln Lys Leu Asp Ser Tyr Val Ala Ser Phe Asn Ser Met Asp Lys Leu

485 490 495

Ala Leu Tyr Asn Asn Lys His Asp Phe Ala Phe Gly Leu Ser Met Phe
500 505 510
Ser Asn Arg Thr Gln Asn Tyr Glu Ala Met Asn Asn Glu Asn Leu His
515 520 525

Gly Trp Phe Thr Ser Asp Gly Met Phe Tyr Leu Tyr Asn Asn Asp Leu
530 535 540
Gly His Tyr Ser Glu Asn Tyr Trp Ala Thr Val Asn Pro Tyr Arg Leu
545 550 555 560
Pro Gly Thr Thr Glu Thr Glu Gln Lys Pro Leu Glu Gly Thr Pro Glu
565 570 575
Asn Ile Lys Thr Asn Tyr Gln Gln Val Gly Met Thr Ser Leu Ser Asp
580 585 590

Asp Ala Phe Val Ala Ser Lys Lys Leu Asn Asn Thr Ser Ala Leu Ala
595 600 605
Ala Met Thr Phe Thr Asn Trp Asn Lys Ser Leu Thr Leu Asn Lys Gly
610 615 620
Trp Phe Ile Leu Gly Asn Lys Ile Ile Phe Val Gly Ser Asn Ile Lys
625 630 635 640
Asn Gln Ser Ser His Lys Ala Tyr Thr Thr Ile Glu Gln Arg Lys Glu
645 650 655

Asn Gln Lys His Pro Tyr Cys Ser Tyr Val Asn Asn Gln Pro Val Asp
660 665 670
Leu Asn Asn Gln Leu Val Asp Phe Thr Asn Thr Lys Ser Ile Phe Leu
675 680 685
Glu Ser Asp Asp Pro Ala Gln Asn Ile Gly Tyr Tyr Phe Phe Lys Pro
690 695 700
Thr Thr Leu Ser Ile Ser Lys Ala Leu Gln Thr Gly Lys Trp Gln Asn
705 710 715 720

Ile Lys Ala Asp Asp Lys Ser Pro Glu Ala Ile Lys Glu Val Ser Asn
725 730 735
Thr Phe Ile Thr Ile Met Gln Asn His Thr Gln Asp Gly Asp Arg Tyr

740 745 750

Ala Tyr Met Met Leu Pro Asn Met Thr Arg Gln Glu Phe Glu Thr Tyr

755 760 765

Ile Ser Lys Leu Asp Ile Asp Leu Leu Glu Asn Asn Asp Lys Leu Ala

770 775 780

Ala Val Tyr Asp His Asp Ser Gln Gln Met His Val Ile His Tyr Glu

785 790 795 800

Lys Lys Ala Thr Met Phe Ser Asn His Asn Leu Ser His Gln Gly Phe

805 810 815

Tyr Ser Phe Pro His Pro Val Lys Gln Asn Gln Gln

820 825

<210> 300

<211> 828

<212> PRT

<213> Streptococcus pyogenes serotype M28

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 300

Met Val Tyr Phe Tyr Leu Val Asn Gln Phe Thr Phe Ile Ile Ser Phe

1 5 10 15

Leu Tyr Arg Arg Asn Leu Ser Val Asn Thr Tyr Phe Cys Thr His His

20 25 30

Lys Gln Leu Leu Leu Tyr Ser Asn Leu Phe Leu Ser Phe Ala Met Met

35 40 45

Gly Gln Gly Thr Ala Ile Tyr Ala Asp Thr Leu Thr Ser Asn Ser Glu

50 55 60

Pro Asn Asn Thr Tyr Phe Gln Thr Gln Met Leu Thr Thr Thr Asp Ser

65 70 75 80

Glu Lys Lys Val Val Gln Pro Gln Gln Lys Asp Tyr Tyr Thr Glu Leu

85 90 95

Leu Asp Gln Trp Asn Ser Ile Ile Ala Gly Asn Asp Ala Tyr Asp Lys

100 105 110

Thr Asn Pro Asp Met Val Thr Phe His Asn Lys Ala Glu Lys Asp Ala
115 120 125
Gln Asn Ile Ile Lys Ser Tyr Gln Gly Pro Asp His Glu Asn Arg Thr

130 135 140
Tyr Leu Trp Glu His Ala Lys Asp Tyr Ser Ala Ser Ala Asn Ile Thr
145 150 155 160
Lys Thr Tyr Arg Asn Ile Glu Lys Ile Ala Lys Gln Ile Thr Asn Pro
165 170 175
Glu Ser Cys Tyr Tyr Gln Asp Ser Lys Ala Ile Ala Ile Val Lys Asp
180 185 190
Gly Met Ala Phe Met Tyr Glu His Ala Tyr Asn Leu Asp Arg Glu Asn

195 200 205
His Gln Thr Thr Gly Lys Glu Asn Lys Glu Asn Trp Trp Val Tyr Glu
210 215 220
Ile Gly Thr Pro Arg Ala Ile Asn Asn Thr Leu Ser Leu Met Tyr Pro
225 230 235 240
Tyr Phe Thr Gln Glu Glu Ile Leu Lys Tyr Thr Ala Pro Ile Glu Lys
245 250 255
Phe Val Pro Asp Pro Thr Arg Phe Arg Val Arg Ala Ala Asn Phe Ser

260 265 270
Pro Phe Glu Ala Asn Ser Gly Asn Leu Ile Asp Met Gly Arg Val Lys
275 280 285
Leu Ile Ser Gly Ile Leu Arg Lys Asp Asp Leu Glu Ile Ser Asp Thr
290 295 300
Ile Lys Ala Ile Glu Lys Val Phe Thr Leu Val Asp Glu Gly Asn Gly
305 310 315 320
Phe Tyr Gln Asp Gly Ser Leu Ile Asp His Val Val Thr Asn Ala Gln

325 330 335
Ser Pro Leu Tyr Lys Lys Gly Ile Ala Tyr Thr Gly Ala Tyr Gly Asn
340 345 350
Val Leu Ile Asp Gly Leu Ser Gln Leu Ile Pro Ile Ile Gln Lys Thr

355 360 365

Lys Ser Ser Ile Glu Ala Asp Lys Met Ala Thr Ile Tyr His Trp Ile

370 375 380

Asn His Ser Phe Phe Pro Ile Ile Val Arg Gly Glu Met Met Asp Met

385 390 395 400

Thr Arg Gly Arg Ser Ile Ser Arg Phe Asn Ala Gln Ser His Val Ala

405 410 415

Gly Ile Glu Ala Leu Arg Ala Ile Leu Arg Ile Ala Asp Met Ser Glu

420 425 430

Glu Pro His Arg Leu Ala Leu Lys Thr Arg Ile Lys Thr Leu Val Thr

435 440 445

Gln Gly Asn Ala Phe Tyr Asn Val Tyr Asp Asn Leu Lys Thr Tyr His

450 455 460

Asp Ile Lys Leu Met Lys Glu Leu Leu Ser Asp Thr Ser Val Pro Val

465 470 475 480

Gln Lys Leu Asp Ser Tyr Val Ala Ser Phe Asn Ser Met Asp Lys Leu

485 490 495

Ala Leu Tyr Asn Asn Lys His Asp Phe Ala Phe Gly Leu Ser Met Phe

500 505 510

Ser Asn Arg Thr Gln Asn Tyr Glu Ala Met Asn Asn Glu Asn Leu His

515 520 525

Gly Trp Phe Thr Ser Asp Gly Met Phe Tyr Leu Tyr Asn Asn Asp Leu

530 535 540

Gly His Tyr Ser Glu Asn Tyr Trp Ala Thr Val Asn Pro Tyr Arg Leu

545 550 555 560

Pro Gly Thr Thr Glu Thr Glu Gln Lys Pro Leu Glu Gly Thr Pro Glu

565 570 575

Asn Ile Lys Thr Asn Tyr Gln Gln Val Gly Met Thr Ser Leu Ser Asp

580 585 590

Asp Ala Phe Val Ala Ser Lys Lys Leu Asn Asn Thr Ser Ala Leu Ala

595 600 605

Ala Met Thr Phe Thr Asn Trp Asn Lys Ser Leu Thr Leu Asn Lys Gly
610 615 620
Trp Phe Ile Leu Gly Asn Lys Ile Ile Phe Val Gly Ser Asn Ile Lys
625 630 635 640
Asn Gln Ser Ser His Lys Ala Tyr Thr Thr Ile Glu Gln Arg Lys Glu

645 650 655
Asn Gln Lys His Pro Tyr His Ala Tyr Val Asn Asn Gln Pro Val Asp
660 665 670
Leu Asn Asn Gln Leu Val Asp Phe Thr Asn Thr Lys Ser Ile Phe Leu
675 680 685
Glu Ser Asp Asp Ser Ala Gln Asn Ile Gly Tyr Tyr Phe Phe Lys Pro
690 695 700
Thr Thr Leu Ser Ile Ser Lys Ala Leu Gln Thr Gly Lys Trp Gln Asn

705 710 715 720
Ile Lys Ala Asp Asp Lys Ser Pro Glu Ala Ile Lys Glu Val Ser Asn
725 730 735
Thr Phe Ile Thr Ile Met Gln Asn His Thr Gln Asp Gly Asp Arg Tyr
740 745 750
Ala Tyr Met Met Leu Pro Asn Met Thr Arg Gln Glu Phe Glu Thr Tyr
755 760 765
Ile Ser Lys Leu Asp Ile Asp Leu Leu Glu Asn Asn Asp Lys Leu Ala

770 775 780
Ala Val Tyr Asp His Asp Ser Gln Gln Met His Val Ile His Tyr Glu
785 790 795 800
Lys Lys Ala Thr Met Phe Ser Asn His Asn Leu Ser His Gln Gly Phe
805 810 815
Tyr Ser Phe Pro His Pro Val Lys Gln Asn Gln Gln
820 825

<210> 301

<211> 522

<212> PRT

<213> Streptococcus suis

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 301

Met Gly Phe Phe Ile Ser Gln Ser Lys Gln His Tyr Gly Ile Arg Lys
1 5 10 15

Tyr Lys Val Gly Val Cys Ser Ala Leu Ile Ala Leu Ser Ile Leu Gly
20 25 30

Thr Arg Val Ala Ala Asn Gln Leu Pro Ser Thr Glu Thr Ala Ser Pro
35 40 45

Gln Ser Ser Gln Leu Val Glu Thr Thr Pro Glu Thr Thr Glu Ala Val
50 55 60

Asn Leu Thr Thr Glu Ala Val Met Thr Ser Glu Val Ser Ser Glu Val
65 70 75 80

Ser Pro Val Thr Ser Thr Glu Thr Gln Pro Ser Ser Thr Ala Ala Glu
85 90 95

Thr Leu Ala Ser Pro Gln Ala Val Gln Ala Thr Lys Glu Glu Glu Lys
100 105 110

Asn Leu Val Ala Asn Gly Glu Phe Ala Ser Thr Thr Ala Ala Ser Gly
115 120 125

Asn Trp Ala Asp Pro Ala Ala Thr Asn Trp Glu Thr Trp Ile Pro Ala
130 135 140

Asn Val Lys Lys Glu Asn Gly Gln Val Arg Ile Asp Glu Gly Arg Leu
145 150 155 160

His Ile Ser Ser Thr Ala Ser Tyr Arg Val Ala Val His Gln Thr Val
165 170 175

Asp Val Asp Pro Asn Lys Arg Tyr Leu Phe Ser Tyr Asn Val Glu Thr
180 185 190

Lys Asp Leu Lys Gly Ser Gly Val Arg Val Arg Leu Arg Ser Leu Thr
195 200 205

Ala Glu Gly Lys Asp Leu Ser Pro Gln Glu Phe Ala Tyr Thr Pro Tyr
210 215 220

Lys Asn Gly Ser Gln Ala Glu His Ile Glu Gln Ile Leu Thr Val Ser
225 230 235 240
Pro Glu Thr Arg Lys Leu Lys Val Glu Leu Phe Phe Glu Asn Ser Val
245 250 255

Gly Gln Ala Trp Leu Asp Asn Ile Ser Leu Val Glu Tyr Val Glu Lys
260 265 270
Thr Pro Glu Thr Pro Glu Pro Ser Leu Glu Leu Val Gln Pro Glu Thr
275 280 285
Gly Gln Ile Ser Leu Ala Ser Asn Lys Val Tyr Leu Pro Val Arg Pro
290 295 300
Asp Leu Thr Tyr Arg Ile Ala Asp Ala Ala Val Ala Ile Val Glu Lys
305 310 315 320

Asn Met Ile Arg Pro Leu Ala Ala Gly Lys Thr Gln Val Asp Val Tyr
325 330 335
Asp Lys Asp Thr Lys Leu Ser Ser Phe Glu Leu Thr Val Thr Glu His
340 345 350
Gln Ala Thr Val Phe Asp Thr Leu Arg Asn Asn Trp Glu Asp Ile Ser
355 360 365
Leu Ala Asn Lys Arg Tyr Gln Ser Asn Asp Thr Gln Met Lys Ala Phe
370 375 380

Leu Gly Arg Leu Asp Ala Gly Val Ala Ser Ser Leu Lys Lys Trp Val
385 390 395 400
Glu Pro Thr Asn Gln Gly Lys Thr Ile Phe Asn Asp Ile Asp Phe Ser
405 410 415
Lys Ser Ser His Leu Thr Thr Val Tyr Arg Arg Leu Glu Gln Met Ala
420 425 430
Gln Val Val Glu Asn Pro Asp Ser Ala Tyr Tyr His Asp Arg Ser Leu
435 440 445

Ile Asp Leu Val Arg Lys Gly Met Asn Trp Leu Tyr Thr Asn Val Tyr
450 455 460
Asn Glu Asn Lys Ser Ile Asp Gly Asn Trp Trp Asp Tyr Glu Ile Gly

465 470 475 480

Thr Pro Arg Ala Val Val Asn Thr Leu Ile Tyr Met His Pro Tyr Phe

485 490 495

Ser Gln Glu Glu Ile Leu Thr Tyr Thr Lys Pro Ile Ser Lys Phe Val

500 505 510

Pro Asp Pro Thr Thr Ile Ser Val Lys His

515 520

<210> 302

<211> 1164

<212> PRT

<213> Streptococcus suis

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 302

Met Gly Phe Phe Ile Ser Gln Ser Lys Gln His Tyr Gly Ile Arg Lys

1 5 10 15

Tyr Lys Val Gly Val Cys Ser Ala Leu Ile Ala Leu Ser Ile Leu Gly

20 25 30

Thr Arg Val Ala Ala Asn Gln Leu Pro Ser Thr Glu Thr Ala Ser Pro

35 40 45

Gln Ser Ser Gln Leu Val Glu Thr Thr Pro Glu Thr Thr Glu Ala Val

50 55 60

Met Thr Ser Glu Val Ser Ser Glu Val Ser Pro Val Thr Ser Thr Glu

65 70 75 80

Thr Gln Pro Ser Ser Thr Thr Ala Glu Thr Leu Ala Ser Pro Gln Ala

85 90 95

Val Gln Ala Thr Lys Glu Glu Lys Asn Leu Val Ala Asn Gly Glu Phe

100 105 110

Ile Ser Thr Thr Ala Pro Ser Gly Asn Trp Lys Glu Leu Ala Ala Thr

115 120 125

Asn Trp Glu Thr Trp Ile Pro Ala Asn Val Lys Lys Glu Asn Gly Gln

130 135 140

Val Arg Ile Asp Glu Gly Arg Leu His Ile Ser Ser Thr Ala Ser Tyr
145 150 155 160
Arg Val Ala Val His Gln Thr Val Asp Val Asp Pro Asn Lys Arg Tyr

165 170 175
Leu Phe Ser Tyr Asp Val Glu Thr Lys Asp Leu Lys Gly Ser Gly Val
180 185 190
Arg Val Arg Leu Arg Ser Leu Thr Ala Glu Gly Lys Asp Leu Ser Pro
195 200 205
Gln Glu Phe Ala Tyr Thr Pro Tyr Lys Asn Gly Ser Gln Ala Glu His
210 215 220
Ile Glu Gln Ile Leu Thr Val Ser Pro Glu Thr Arg Lys Leu Lys Val

225 230 235 240
Glu Leu Phe Phe Glu Asn Ser Val Gly Gln Ala Trp Leu Asp Asn Ile
245 250 255
Ser Leu Val Glu Tyr Val Glu Lys Thr Pro Glu Thr Pro Glu Gln Ser
260 265 270
Pro Glu Leu Val Gln Pro Glu Thr Gly Gln Ile Ser Leu Ala Ser Asn
275 280 285
Lys Val Tyr Leu Pro Val Arg Pro Asp Leu Thr Tyr Arg Ile Ala Asp

290 295 300
Ala Ala Val Ala Thr Val Glu Lys Asn Met Ile Arg Pro Leu Ala Ala
305 310 315 320
Gly Lys Thr Gln Val Asp Val Tyr Asp Lys Asp Thr Lys Leu Ser Ser
325 330 335
Phe Glu Leu Ile Val Thr Glu His Gln Ala Thr Val Phe Asp Thr Leu
340 345 350
Arg Asn Asn Trp Glu Asp Ile Ser Leu Ala Asn Lys Arg Tyr Gln Ser

355 360 365
Asn Asp Ala Gln Met Lys Ala Phe Leu Gly Arg Leu Asp Ala Gly Val
370 375 380
Ala Ser Ser Leu Glu Lys Trp Val Glu Pro Thr Glu Gln Ser Lys Thr

385 390 395 400

Ile Phe Asn Asp Ile Asp Phe Ser Lys Ser Ser His Leu Thr Thr Val

405 410 415

Tyr Arg Arg Leu Glu Gln Met Ala Gln Val Val Glu Asn Pro Asp Ser

420 425 430

Ala Tyr Tyr His Asp Arg Ser Leu Ile Asp Leu Val Arg Lys Gly Met

435 440 445

Asn Trp Leu Tyr Ala Asn Val Tyr Asn Glu Asn Lys Ser Ile Asp Gly

450 455 460

Asn Trp Trp Asp Tyr Glu Ile Gly Thr Ser Arg Ala Val Val Asn Thr

465 470 475 480

Leu Ile Tyr Met His Pro Tyr Phe Ser Gln Glu Glu Ile Leu Thr Tyr

485 490 495

Thr Lys Pro Ile Ser Lys Phe Val Pro Asp Pro Thr Thr Ile Arg Lys

500 505 510

Thr Leu Thr Asn Pro Val Pro Ala Val Gly Gly Asn Gln Thr Asp Leu

515 520 525

Ser Lys Val Ala Ile Leu Glu Gly Ala Leu Arg Glu Asp Ala Asp Arg

530 535 540

Val Arg Ala Gly Ala Gln Gly Leu Thr Thr Ile Met Lys Phe Val Asp

545 550 555 560

Lys Gly Glu Gly Phe Tyr Arg Asp Gly Ser Phe Ile Asp His Thr Asn

565 570 575

Val Ala Tyr Thr Gly Ala Tyr Gly Asn Val Leu Ile Glu Gly Phe Ser

580 585 590

Gln Leu Leu Pro Val Ile Gln Pro Thr Glu Phe Ala Leu Lys Glu Glu

595 600 605

Gln Thr Asn Ile Leu Tyr Glu Trp Ile Glu Lys Ala Phe Met Pro Ile

610 615 620

Leu Val Arg Gly Glu Leu Met Asp Met Thr Arg Gly Arg Ser Ile Ser

625 630 635 640

Arg Ala Thr Gly Glu Ser His Val Gln Ala Met Glu Ile Leu Arg Ser
645 650 655
Leu Val Arg Ile Ala Glu Ser Ala Gln Pro Glu Gln Lys Thr Lys Leu
660 665 670
Leu Ser Phe Val Lys Ala Gln Leu Thr Ser Asp Thr Phe Tyr Asp Ser

675 680 685
Tyr Arg Ser Leu Lys Ser Tyr Lys Asp Ile Asp Leu Val Asn Lys Leu
690 695 700
Leu Ala Asp Asn Gln Ile Pro Ala Glu Val Asp Lys Asp Tyr Ile Ala
705 710 715 720
Ala Phe Asn Asn Met Asp Lys Phe Val Tyr Arg Ser Ala Gln Glu Gly
725 730 735
Phe Thr Phe Ala Leu Ser Met Tyr Ser Ser Arg Thr Gln Asn Tyr Glu

740 745 750
Asp Met Asn Asn Glu Asn Arg Lys Gly Trp Tyr Thr Ala Asp Gly Met
755 760 765
Val Tyr Leu Tyr Asn Asp Asp Leu Ser His Tyr Ser Asn His Tyr Trp
770 775 780
Ala Thr Val Asp Pro Tyr Arg Leu Pro Gly Thr Thr Thr Thr Lys Asp
785 790 795 800
Lys Arg Glu Asp Gly Ser Gly Glu Val Thr Leu Ala Ser Asp Phe Val

805 810 815
Gly Ala Ser Gln Leu Gly Asn Arg Leu Ala Thr Ile Ala Met Asp Phe
820 825 830
Asn Asn Trp Asn Asn Ser Leu Thr Ala Arg Lys Ala Trp Ile Val Leu
835 840 845
Gly Asn Lys Ile Val Phe Leu Gly Thr Asp Ile Gln His Gln Ser Ala
850 855 860
Gln Gly Ala Glu Thr Thr Ile Glu Asn Arg Lys Leu Leu Thr Gly Glu

865 870 875 880
Lys Tyr Ser Tyr Tyr Ile Asn Gly Gln Pro Val Asp Leu Ser Lys Glu

885 890 895

Val Val Thr Asp Lys Thr Gln Ser Phe Tyr Met Thr Asn Gly Lys Asp

900 905 910

Asn Gln Ser Ile Gly Tyr Val Phe Leu Asn Gln Leu Pro Thr His Ala

915 920 925

Lys Leu Asp Gln Arg Thr Gly Lys Trp Ser Asp Ile Asn Tyr Asn Gln

930 935 940

Ser Lys Glu Glu Val Ser Asn Ser Phe Val Ser Leu Trp His Glu His

945 950 955 960

Ala Gln Thr Ser Ser Asn Tyr Ala Tyr Val Leu Val Pro Asn Gln Ser

965 970 975

Met Glu Lys Val Asn Gln Ala Ala Ala Ser Val Lys Leu Leu His Gln

980 985 990

Asp Arg Asp Leu Gln Val Val Tyr Asp Gln Glu Gln Asn Val Trp Gly

995 1000 1005

Val Val Lys Tyr Thr Asp Thr Ala Tyr Lys Leu Thr Asp Asp Ile Thr

1010 1015 1020

Leu Thr Asp Ala Gly Leu Tyr Thr Ile Gln Lys Val Glu Gly Gly Tyr

1025 1030 1035 1040

Arg Ile Ala Phe Tyr Asn Pro Ser Thr Arg Thr Val Lys Asn Gly Ile

1045 1050 1055

Glu Leu Thr Lys Ala Gly Ser Ser Leu Thr Val Glu Met Glu Pro Thr

1060 1065 1070

Ala Ala Tyr Pro Ser Thr Val Trp Lys Val Thr Met Pro Glu Gly Ser

1075 1080 1085

Asp Lys Gln Thr Gly Ser Val Glu Lys Thr Glu Lys Glu Glu Lys Gln

1090 1095 1100

Leu Lys Glu Asn Gln Pro Ser Ser Glu Val Lys Gln Val Val His His

1105 1110 1115 1120

Ala Ala Glu Lys Thr Lys Pro Ser Lys Pro Arg Leu Pro Gln Thr Gly

1125 1130 1135

Glu Glu Ala Ser Leu Gly Leu Gly Phe Leu Gly Leu Leu Thr Leu Gly
1140 1145 1150

Ala Val Val Asp Phe Lys Cys Arg Arg Ser His Ser
1155 1160

<210> 303

<211> 1164

<212> PRT

<213> Streptococcus suis

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 303

Met Gly Phe Phe Ile Ser Gln Ser Lys Gln His Tyr Gly Ile Arg Lys
1 5 10 15

Tyr Lys Val Gly Val Cys Ser Ala Leu Ile Ala Leu Ser Ile Leu Gly
20 25 30

Thr Arg Val Ala Ala Asn Gln Leu Pro Ser Thr Glu Thr Ala Ser Pro
35 40 45

Gln Ser Ser Gln Leu Val Glu Thr Thr Pro Glu Thr Thr Glu Ala Val
50 55 60

Met Thr Ser Glu Val Ser Ser Glu Val Ser Pro Val Thr Ser Thr Glu
65 70 75 80

Thr Gln Pro Ser Ser Thr Thr Ala Glu Thr Leu Ala Ser Pro Gln Ala
85 90 95

Val Gln Ala Thr Lys Glu Glu Lys Asn Leu Val Ala Asn Gly Glu Phe
100 105 110

Ile Ser Thr Thr Ala Pro Ser Gly Asn Trp Lys Glu Leu Ala Ala Thr
115 120 125

Asn Trp Glu Thr Trp Ile Pro Ala Asn Val Lys Lys Glu Asn Gly Gln
130 135 140

Val Arg Ile Asp Glu Gly Arg Leu His Ile Ser Ser Thr Ala Ser Tyr
145 150 155 160

Arg Val Ala Val His Gln Thr Val Asp Val Asp Pro Asn Lys Arg Tyr

165 170 175

Leu Phe Ser Tyr Asp Val Glu Thr Lys Asp Leu Lys Gly Ser Gly Val

180 185 190

Arg Val Arg Leu Arg Ser Leu Thr Ala Glu Gly Lys Asp Leu Ser Pro

195 200 205

Gln Glu Phe Ala Tyr Thr Pro Tyr Lys Asn Gly Ser Gln Ala Glu His

210 215 220

Ile Glu Gln Ile Leu Thr Val Ser Pro Glu Thr Arg Lys Leu Lys Val

225 230 235 240

Glu Leu Phe Phe Glu Asn Ser Val Gly Gln Ala Trp Leu Asp Asn Ile

245 250 255

Ser Leu Val Glu Tyr Val Glu Lys Thr Pro Glu Thr Pro Glu Gln Ser

260 265 270

Pro Glu Leu Val Gln Pro Glu Thr Gly Gln Ile Ser Leu Ala Ser Asn

275 280 285

Lys Val Tyr Leu Pro Val Arg Pro Asp Leu Thr Tyr Arg Ile Ala Asp

290 295 300

Ala Ala Val Ala Thr Val Glu Lys Asn Met Ile Arg Pro Leu Ala Ala

305 310 315 320

Gly Lys Thr Gln Val Asp Val Tyr Asp Lys Asp Thr Lys Leu Ser Ser

325 330 335

Phe Glu Leu Ile Val Thr Glu His Gln Ala Thr Val Phe Asp Thr Leu

340 345 350

Arg Asn Asn Trp Glu Asp Ile Ser Leu Ala Asn Lys Arg Tyr Gln Ser

355 360 365

Asn Asp Ala Gln Met Lys Ala Phe Leu Gly Arg Leu Asp Ala Gly Val

370 375 380

Ala Ser Ser Leu Glu Lys Trp Val Glu Pro Thr Glu Gln Ser Lys Thr

385 390 395 400

Ile Phe Asn Asp Ile Asp Phe Ser Lys Ser Ser His Leu Thr Thr Val

405 410 415

Tyr Arg Arg Leu Glu Gln Met Ala Gln Val Val Glu Asn Pro Asp Ser
420 425 430
Ala Tyr Tyr His Asp Arg Ser Leu Ile Asp Leu Val Arg Lys Gly Met
435 440 445
Asn Trp Leu Tyr Thr Asn Val Tyr Asn Glu Asn Lys Ser Ile Asp Gly
450 455 460

Asn Trp Trp Asp Tyr Glu Ile Gly Thr Pro Arg Ala Val Val Asn Thr
465 470 475 480
Leu Ile Tyr Met His Pro Tyr Phe Ser Gln Glu Glu Ile Leu Thr Tyr
485 490 495
Thr Lys Pro Ile Ser Lys Phe Val Pro Asp Pro Thr Thr Ile Arg Lys
500 505 510
Thr Leu Thr Asn Pro Val Pro Ala Val Gly Gly Asn Gln Thr Asp Leu
515 520 525

Ser Lys Val Ala Ile Leu Glu Gly Ala Leu Arg Glu Asp Ala Asp Arg
530 535 540
Val Arg Ala Gly Ala Gln Gly Leu Thr Thr Ile Met Lys Phe Val Asp
545 550 555 560
Lys Gly Glu Gly Phe Tyr Arg Asp Gly Ser Phe Ile Asp His Thr Asn
565 570 575
Val Ala Tyr Thr Gly Ala Tyr Gly Asn Val Leu Ile Glu Gly Phe Ser
580 585 590

Gln Leu Leu Pro Val Ile Gln Pro Thr Glu Phe Ala Leu Lys Glu Glu
595 600 605
Gln Thr Asn Ile Leu Tyr Glu Trp Ile Glu Lys Ala Phe Met Pro Ile
610 615 620
Leu Val Arg Gly Glu Leu Met Asp Met Thr Arg Gly Arg Ser Ile Ser
625 630 635 640
Arg Ala Thr Gly Glu Ser His Val Gln Ala Met Glu Ile Leu Arg Ser
645 650 655

Leu Val Arg Ile Ala Glu Ser Ala Gln Pro Glu Gln Lys Thr Lys Leu

660 665 670

Leu Ser Phe Val Lys Ala Gln Leu Thr Ser Asp Thr Phe Tyr Asp Ser

675 680 685

Tyr Arg Ser Leu Lys Ser Tyr Lys Asp Ile Asp Leu Val Asn Lys Leu

690 695 700

Leu Ala Asp Asn Gln Ile Pro Ala Glu Val Asp Lys Asp Tyr Ile Ala

705 710 715 720

Ala Phe Asn Asn Met Asp Lys Phe Val Tyr Arg Ser Ala Gln Glu Gly

725 730 735

Phe Thr Phe Ala Leu Ser Met Tyr Ser Ser Arg Thr Gln Asn Tyr Glu

740 745 750

Asp Met Asn Asn Glu Asn Arg Lys Gly Trp Tyr Thr Ala Asp Gly Met

755 760 765

Val Tyr Leu Tyr Asn Asp Asp Leu Ser His Tyr Ser Asn His Tyr Trp

770 775 780

Ala Thr Val Asp Pro Tyr Arg Leu Pro Gly Thr Thr Thr Thr Lys Asp

785 790 795 800

Lys Arg Glu Asp Gly Ser Gly Glu Val Thr Leu Ala Ser Asp Phe Val

805 810 815

Gly Ala Ser Gln Leu Gly Asn Arg Leu Ala Thr Ile Ala Met Asp Phe

820 825 830

Asn Asn Trp Asn Asn Ser Leu Thr Ala Arg Lys Ala Trp Ile Val Leu

835 840 845

Gly Asn Lys Ile Val Phe Leu Gly Thr Asp Ile Gln His Gln Ser Ala

850 855 860

Gln Gly Ala Glu Thr Thr Ile Glu Asn Arg Lys Leu Leu Thr Gly Glu

865 870 875 880

Lys Tyr Ser Tyr Tyr Ile Asn Gly Gln Pro Val Asp Leu Ser Lys Glu

885 890 895

Val Val Thr Asp Lys Thr Gln Ser Phe Tyr Met Thr Asn Gly Lys Asp

900 905 910

Asn Gln Ser Ile Gly Tyr Val Phe Leu Asn Gln Leu Pro Thr His Ala
915 920 925

Lys Leu Asp Gln Arg Thr Gly Lys Trp Ser Asp Ile Asn Tyr Asn Gln
930 935 940

Ser Lys Glu Glu Val Ser Asn Ser Phe Val Ser Leu Trp His Glu His
945 950 955 960

Ala Gln Thr Ser Ser Asn Tyr Ala Tyr Val Leu Val Pro Asn Gln Ser
965 970 975

Met Glu Lys Val Asn Gln Ala Ala Ala Ser Val Lys Leu Leu His Gln
980 985 990

Asp Arg Asp Leu Gln Val Val Tyr Asp Gln Glu Gln Asn Val Trp Gly
995 1000 1005

Val Val Lys Tyr Thr Asp Thr Ala Tyr Lys Leu Thr Asp Asp Ile Thr
1010 1015 1020

Leu Thr Asp Ala Gly Leu Tyr Thr Ile Gln Lys Val Glu Gly Gly Tyr
1025 1030 1035 1040

Arg Ile Ala Phe Tyr Asn Pro Ser Thr Arg Thr Val Lys Asn Gly Ile
1045 1050 1055

Glu Leu Thr Lys Ala Gly Ser Ser Leu Thr Val Glu Met Glu Pro Thr
1060 1065 1070

Ala Ala Tyr Pro Ser Thr Val Trp Lys Val Thr Met Pro Glu Gly Ser
1075 1080 1085

Asp Lys Gln Thr Gly Ser Val Glu Lys Thr Glu Lys Glu Glu Lys Gln
1090 1095 1100

Leu Lys Glu Asn Gln Pro Ser Ser Glu Val Lys Gln Val Val His His
1105 1110 1115 1120

Ala Ala Glu Lys Thr Lys Pro Ser Lys Pro Arg Leu Pro Gln Thr Gly
1125 1130 1135

Glu Glu Ala Ser Leu Gly Leu Gly Phe Leu Gly Leu Leu Thr Leu Gly
1140 1145 1150

Ala Val Val Asp Phe Lys Cys Arg Arg Ser His Ser
1155 1160

<210> 304

<211

> 802

<212> PRT

<213> Vibrio fischeri (strain ATCC 700601 / ES114)

<220>

<223> hyaluronan lyase

<400> 304

Met Tyr Met Ile Lys Lys His Arg Leu Asn Thr Ile Ala Leu Ser Met
1 5 10 15

Leu Phe Leu Phe Thr Gly Asn Ala Tyr Ala Ala Lys Asn Thr Gln Thr
20 25 30

Pro Gln Tyr Leu Pro Ser Asp Phe Glu Gln Val Arg Glu Asn Trp Ala
35 40 45

Glu Asn Tyr Leu Gly Asp Pro Ala Ile Thr Phe Asp Gln Thr Leu Lys
50 55 60

Asn Met Val Thr Ser Thr Asn Ser Ser Ala Gln Lys His Trp Asp Ser
65 70 75 80

Met Thr Pro Gln Pro Asn Ala Ser Gly Ile Trp Asp Asp Leu Pro Leu
85 90 95

Ile Asp Lys Asp Thr Thr Leu Gly Pro Asn Ile Arg Asn Ser Tyr Gln
100 105 110

Arg Leu Phe Thr Met Ala Lys Ala Tyr Arg Leu Arg Asp Gly Asn Leu
115 120 125

Glu Asn Asn Gln Leu Met Leu Asn Asp Ile Met Thr Ala Met Asn Tyr
130 135 140

Ile Asn Gln Asn Phe Tyr Phe Val Asn Gln Leu Glu Tyr Gly Asn Trp
145 150 155 160

Trp Gln Trp Glu Leu Ala Ile Pro Lys Asp Ile His Asn Ile Leu Val
165 170 175

Leu Leu Phe Asp Asp Ile Lys Asp Asn Tyr Gln Thr Ile Ile Thr Asn
180 185 190

His Leu Asn Ala Thr Arg Tyr Phe Thr Pro Asp Pro Thr His Leu Gly
195 200 205
Val Ser Pro Gly Ala Ala Glu Ser Thr Asn Pro Asn Tyr Arg Glu Ser
210 215 220
Thr Gly Gly Asn Arg Thr Asp Asn Ala Gln Val Val Leu Ile Arg Gly
225 230 235 240

Met Leu Glu Asn Asn Ser Glu Glu Ile Ser Gln Ala Ile Ala Ala Leu
245 250 255
Pro Ala Val Ile Glu Tyr Val Ser Glu Gly Asp Gly Tyr Tyr Thr Asp
260 265 270
Gly Ser Phe Leu Gln His Ser Asp Ile Ala Tyr Asn Gly Thr Tyr Gly
275 280 285
Asn Val Leu Leu Gly Gly Leu Gly Ile Gln Met Asn Ala Val Ala Gly
290 295 300

Ser Pro Trp Ser Met Asp Asn Gln Thr Ile Ser Asn Val Tyr Asn Ile
305 310 315 320
Ile Asn Gln Ser Tyr Glu Pro Leu Leu Tyr Lys Gly Ala Met Met Asp
325 330 335
Met Val Asn Gly Arg Ser Ile Ser Arg Ser Ala Glu Gln Asn His Asp
340 345 350
Val Gly Leu Asn Ile Val Asn Ser Met Leu Phe Tyr Thr Asn Gly Pro
355 360 365

Asp Ser Asp Lys Asn Lys Gln Leu Ser Ser Leu Ile Lys Thr Gln Ile
370 375 380
Thr Asp Asp Thr Tyr Gln Asn Phe Phe Asp Lys Ile Tyr Tyr Val Ser
385 390 395 400
Thr Tyr Gln Ala Ala Gln His Ile Val Asn Asp Pro Thr Val Ser Leu
405 410 415
Lys Asp Pro Leu Ile Gly Asn Phe Ser Tyr Pro Ser Met Asp Arg Ile
420 425 430

Val His Arg Arg Thr Asp Trp Ala Phe Ala Leu Ala Met His Ser Tyr

435 440 445

Arg Ile Gly Asn Tyr Glu Cys Met Asn Gly Glu Asn Leu Lys Gly Trp

450 455 460

Phe Thr Gly Asp Gly Met Ile Tyr Leu Tyr Asn Asp Gln Leu Asp His

465 470 475 480

Tyr Thr Gly Tyr Trp Pro Thr Val Asn Ala Ser Arg Met Pro Gly Thr

485 490 495

Thr Val Asp Ser Gln Ile Met Ala Asp Cys Ser Gly Glu Arg Val Gly

500 505 510

Gly Asn Val Asn Thr Asn Met Gln Trp Val Gly Ser Thr Ser Leu Asn

515 520 525

Asn Tyr Gly Ile Ala Gly Met Gln Phe Tyr Asn Trp Ser Asp Thr Leu

530 535 540

Ser Ala Tyr Lys Ser Trp Phe Met Phe Asp Asn Glu Val Val Met Leu

545 550 555 560

Gly Ser Asn Ile Lys Asp Gln Ser Asn Ala Asn Asn Ile Thr Thr Ile

565 570 575

Glu Asn Arg Lys Arg Leu Ala Glu Thr Lys Leu Phe Ile Asp Gly Thr

580 585 590

Glu Gln Ala Ala Leu Pro Tyr Gln Gly Ala Pro Ala Thr Phe Ser Ile

595 600 605

Arg Asn Lys Thr Leu Ala Asn Ser Asp Leu Ser Tyr Val Met Leu Thr

610 615 620

Pro Lys Thr Ile Ser Ile Ser Gln Asn Asp Val Asp Gly Asn Trp Ser

625 630 635 640

Asp Ile Gly Asn Ser Lys Gly Asp Val Ser Asp Ser Tyr Leu Gln Ala

645 650 655

Thr Leu Thr Gln Val Asp Gln Ala Asp Tyr Gln Tyr Ala Leu Leu Pro

660 665 670

Asn Gln Asn Asn Asp Thr Val Gln Asn Tyr Ala Gln His Pro Asp Val

675 680 685

Thr Val Leu Arg Gln Asp Glu Gln Ala His Ala Val Gln Glu Asn Thr
690 695 700
Leu Asn Ile Ile Ala Ala Asn Asn Trp Lys Asn Asn Pro Val Asn Ile
705 710 715 720
Thr Asp Thr Ile Thr Leu Asn Ser Met Met Gly Phe Met Ile Lys Glu
725 730 735
Glu Ser Ser Asn Thr Phe Thr Val Ala Val Ser Glu Pro Ile Gln Thr
740 745 750

Ile Asp Ser Val Asn Phe Thr Phe Asp Lys Gln Gly Ile Val Ile Lys
755 760 765
Glu Asp Ile Glu Asn Arg Val Val Leu Asn Gly Thr Thr Leu Thr Ile
770 775 780
Asn Thr Ser Gly Leu Gln Gly Gln Ser Tyr Ser Phe Gln Val Thr Ile
785 790 795 800
Gln Asp

<210> 305
<211> 517
<212> PRT
<213> Synechococcus sp. (strain RCC307)
<220>
<223> hyaluronan lyase

<400> 305
Met Gly Ala Pro Ala Ile Pro Lys Val Pro Arg Ser Pro Ser Lys Ser
1 5 10 15
Glu His Thr Thr Arg Pro Asn Ser Gly Glu Ser Glu Val Val Arg Gln
20 25 30
Ala Glu Glu Leu Phe Glu Gln Thr Leu Val Asn Val Arg Gly Gln Leu
35 40 45
Ala Gly Ala Val Ala Ala Leu Glu Ser Ser Val His Asp Ser Glu Leu
50 55 60

Asn Tyr Gly Glu Ile Phe Leu Arg Asp Asn Val Pro Val Met Val Tyr

65 70 75 80

Leu Leu Leu Arg Gly Arg Phe Glu Ile Val Arg His Phe Leu Asp Leu

85 90 95

Cys Leu Glu Leu Gln Ser Arg Ser Tyr Arg Thr Arg Gly Val Phe Pro

100 105 110

Thr Ser Phe Val Glu Glu Asp Asp Lys Ile Leu Ala Asp Tyr Gly Gln

115 120 125

Arg Ser Ile Gly Arg Ile Thr Ser Val Asp Ala Ser Leu Trp Trp Pro

130 135 140

Val Leu Cys Trp Met Tyr Val Arg Ala Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Gly

145 150 155 160

Thr Ser Pro Lys Val Gln Arg Ala Val Gln Leu Leu Leu Asp Leu Val

165 170 175

Leu Gln Pro Ser Phe Tyr Glu Pro Pro Val Leu Phe Val Pro Asp Cys

180 185 190

Ala Phe Met Ile Asp Arg Pro Met Asp Val Trp Gly Ala Pro Leu Glu

195 200 205

Val Glu Val Leu Leu Phe Gly Cys Leu Lys Ser Cys Cys Gln Leu Met

210 215 220

Ser Leu Val Glu Gly Gly Gly His Gly Gly Pro Leu Ile Gln Gln Arg

225 230 235 240

Leu Glu Leu Thr Arg Thr Trp Met Arg Asp Leu Arg Val Tyr Leu Leu

245 250 255

Asn His Tyr Trp Val Thr Ser Lys Thr Met Gln Val Leu Arg Arg Arg

260 265 270

Pro Thr Glu Gln Tyr Gly Asp Tyr Gln Ser Arg Asn Glu Phe Asn Val

275 280 285

Gln Pro Glu Val Ile Pro His Trp Leu Gln Glu Trp Leu Asp Asp Arg

290 295 300

Gly Gly Tyr Leu Ile Gly Asn Met Arg Thr Gly Arg Pro Asp Phe Arg

305 310 315 320

Phe Tyr Ser Leu Gly Asn Ala Leu Gly Ser Leu Phe Gly Leu Leu Thr
325 330 335
Gly Pro Gln Gln Leu Ala Leu Phe Arg Leu Val Ile His Asn Arg Gln
340 345 350
His Leu Met Ala Glu Met Pro Met Arg Ile Cys His Pro Pro Met Asp
355 360 365
Gln Asp Glu Trp Ile Thr Asn Thr Gly Met Asp Pro Lys Asn Trp Pro
370 375 380

Trp Ser Tyr His Asn Gly Gly His Trp Pro Ser Leu Leu Trp Pro Met
385 390 395 400
Ala Ala Ala Val Leu Met His Gln Arg Leu Tyr Pro Asn Asp Asp Leu
405 410 415
Leu Leu Leu Gly Gln Thr Arg Thr Met Leu Glu Glu Cys Tyr Trp Gln
420 425 430
Gln Leu Asn Gln Leu Pro Arg Gln Gln Trp Ala Glu Tyr Phe Asp Gly
435 440 445

Pro Thr Gly Thr Trp Val Gly Gln Gln Ala Arg Ile Asn Gln Thr Trp
450 455 460
Thr Ile Val Gly Phe Leu Leu Leu His His Leu Met Arg Lys Ala Pro
465 470 475 480
Gln Asp Val Lys Leu Leu Asp Leu Asp Asp Val Gly Pro Leu Arg Leu
485 490 495
Ser Phe Gln Asp Gln His Glu Lys Ser Ser Thr Asp Glu Arg Lys Ser
500 505 510

Phe Leu Lys Asn Tyr
515

<210> 306

<211> 1021

<212> PRT

<213> Proteus vulgaris

<220>

<223> chondroitin-sulfate-ABC endolyase

<400> 306

Met Pro Ile Phe Arg Phe Thr Ala Leu Ala Met Thr Leu Gly Leu Leu
1 5 10 15

Ser Ala Pro Tyr Asn Ala Met Ala Ala Thr Ser Asn Pro Ala Phe Asp
20 25 30

Pro Lys Asn Leu Met Gln Ser Glu Ile Tyr His Phe Ala Gln Asn Asn
35 40 45

Pro Leu Ala Asp Phe Ser Ser Asp Lys Asn Ser Ile Leu Thr Leu Ser
50 55 60

Asp Lys Arg Ser Ile Met Gly Asn Gln Ser Leu Leu Trp Lys Trp Lys
65 70 75 80

Gly Gly Ser Ser Phe Thr Leu His Lys Lys Leu Ile Val Pro Thr Asp
85 90 95

Lys Glu Ala Ser Lys Ala Trp Gly Arg Ser Ser Thr Pro Val Phe Ser
100 105 110

Phe Trp Leu Tyr Asn Glu Lys Pro Ile Asp Gly Tyr Leu Thr Ile Asp
115 120 125

Phe Gly Glu Lys Leu Ile Ser Thr Ser Glu Ala Gln Ala Gly Phe Lys
130 135 140

Val Lys Leu Asp Phe Thr Gly Trp Arg Ala Val Gly Val Ser Leu Asn
145 150 155 160

Asn Asp Leu Glu Asn Arg Glu Met Thr Leu Asn Ala Thr Asn Thr Ser
165 170 175

Ser Asp Gly Thr Gln Asp Ser Ile Gly Arg Ser Leu Gly Ala Lys Val
180 185 190

Asp Ser Ile Arg Phe Lys Ala Pro Ser Asn Val Ser Gln Gly Glu Ile
195 200 205

Tyr Ile Asp Arg Ile Met Phe Ser Val Asp Asp Ala Arg Tyr Gln Trp
210 215 220

Ser Asp Tyr Gln Val Lys Thr Arg Leu Ser Glu Pro Glu Ile Gln Phe
225 230 235 240

His Asn Val Lys Pro Gln Leu Pro Val Thr Pro Glu Asn Leu Ala Ala
245 250 255
Ile Asp Leu Ile Arg Gln Arg Leu Ile Asn Glu Phe Val Gly Gly Glu
260 265 270
Lys Glu Thr Asn Leu Ala Leu Glu Glu Asn Ile Ser Lys Leu Lys Ser
275 280 285
Asp Phe Asp Ala Leu Asn Ile His Thr Leu Ala Asn Gly Gly Thr Gln
290 295 300

Gly Arg His Leu Ile Thr Asp Lys Gln Ile Ile Ile Tyr Gln Pro Glu
305 310 315 320
Asn Leu Asn Ser Gln Asp Lys Gln Leu Phe Asp Asn Tyr Val Ile Leu
325 330 335
Gly Asn Tyr Thr Thr Leu Met Phe Asn Ile Ser Arg Ala Tyr Val Leu
340 345 350
Glu Lys Asp Pro Thr Gln Lys Ala Gln Leu Lys Gln Met Tyr Leu Leu
355 360 365

Met Thr Lys His Leu Leu Asp Gln Gly Phe Val Lys Gly Ser Ala Leu
370 375 380
Val Thr Thr His His Trp Gly Tyr Ser Ser Arg Trp Trp Tyr Ile Ser
385 390 395 400
Thr Leu Leu Met Ser Asp Ala Leu Lys Glu Ala Asn Leu Gln Thr Gln
405 410 415
Val Tyr Asp Ser Leu Leu Trp Tyr Ser Arg Glu Phe Lys Ser Ser Phe
420 425 430

Asp Met Lys Val Ser Ala Asp Ser Ser Asp Leu Asp Tyr Phe Asn Thr
435 440 445
Leu Ser Arg Gln His Leu Ala Leu Leu Leu Leu Glu Pro Asp Asp Gln
450 455 460
Lys Arg Ile Asn Leu Val Asn Thr Phe Ser His Tyr Ile Thr Gly Ala
465 470 475 480
Leu Thr Gln Val Pro Pro Gly Gly Lys Asp Gly Leu Arg Pro Asp Gly

485 490 495

Thr Ala Trp Arg His Glu Gly Asn Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe Pro Ala
500 505 510
Phe Lys Asn Ala Ser Gln Leu Ile Tyr Leu Leu Arg Asp Thr Pro Phe
515 520 525
Ser Val Gly Glu Ser Gly Trp Asn Asn Leu Lys Lys Ala Met Val Ser
530 535 540
Ala Trp Ile Tyr Ser Asn Pro Glu Val Gly Leu Pro Leu Ala Gly Arg
545 550 555 560

His Pro Phe Asn Ser Pro Ser Leu Lys Ser Val Ala Gln Gly Tyr Tyr
565 570 575
Trp Leu Ala Met Ser Ala Lys Ser Ser Pro Asp Lys Thr Leu Ala Ser
580 585 590
Ile Tyr Leu Ala Ile Ser Asp Lys Thr Gln Asn Glu Ser Thr Ala Ile
595 600 605
Phe Gly Glu Thr Ile Thr Pro Ala Ser Leu Pro Gln Gly Phe Tyr Ala
610 615 620

Phe Asn Gly Gly Ala Phe Gly Ile His Arg Trp Gln Asp Lys Met Val
625 630 635 640
Thr Leu Lys Ala Tyr Asn Thr Asn Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn
645 650 655
Lys Asp Asn Arg Tyr Gly Arg Tyr Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile
660 665 670
Val Ser Asn Gly Ser Gln Leu Ser Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp
675 680 685

Asp Trp Asn Arg Met Glu Gly Ala Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys
690 695 700
Asp Leu Asp Ser Pro Lys Pro His Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg
705 710 715 720
Gly Phe Ser Gly Thr Ser Ser Leu Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala
725 730 735

```
Phe Asn Leu Ile Tyr Pro Ala Asn Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe
            740                 745                 750

Thr Ala Lys Lys Ser Val Leu Ala Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile
        755                 760                 765
Gly Ser Asn Ile Asn Ser Ser Asp Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr
    770                 775                 780
Leu Phe Gln His Ala Ile Thr Pro Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn
785                 790                 795                 800
Gly Gln Lys Ile Glu Asn Met Pro Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly
                805                 810                 815

Asp Trp Leu Ile Asp Ser Asn Gly Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala
            820                 825                 830
Glu Lys Val Asn Val Ser Arg Gln His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys
        835                 840                 845
Asn Arg Gln Pro Thr Glu Gly Asn Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His
    850                 855                 860
Ser Thr Arg Pro Lys Asp Ala Ser Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp
865                 870                 875                 880

Ala Thr Pro Glu Lys Met Gly Glu Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn
                885                 890                 895
Asn Gly Leu Tyr Gln Val Leu Arg Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile
            900                 905                 910
Leu Asp Lys Leu Ser Asn Val Thr Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala
        915                 920                 925
Ser Ile Glu Asp Lys Trp Ile Lys Lys Val Asn Lys Pro Ala Ile Val
    930                 935                 940

Met Thr His Arg Gln Lys Asp Thr Leu Ile Val Ser Ala Val Thr Pro
945                 950                 955                 960
Asp Leu Asn Met Thr Arg Gln Lys Ala Ala Thr Pro Val Thr Ile Asn
                965                 970                 975
Val Thr Ile Asn Gly Lys Trp Gln Ser Ala Asp Lys Asn Ser Glu Val
```

980 985 990

Lys Tyr Gln Val Ser Gly Asp Asn Thr Glu Leu Thr Phe Thr Ser Tyr

995 1000 1005

Phe Gly Ile Pro Gln Glu Ile Lys Leu Ser Pro Leu Pro

1010 1015 1020

<210> 307

<211> 700

<212> PRT

<213> Pedobacter heparinus

<220>

<223> chondroitin AC lyase

<400> 307

Met Lys Lys Leu Phe Val Thr Cys Ile Val Phe Phe Ser Ile Leu Ser

1 5 10 15

Pro Ala Leu Leu Ile Ala Gln Gln Thr Gly Thr Ala Glu Leu Ile Met

20 25 30

Lys Arg Val Met Leu Asp Leu Lys Lys Pro Leu Arg Asn Met Asp Lys

35 40 45

Val Ala Glu Lys Asn Leu Asn Thr Leu Gln Pro Asp Gly Ser Trp Lys

50 55 60

Asp Val Pro Tyr Lys Asp Asp Ala Met Thr Asn Trp Leu Pro Asn Asn

65 70 75 80

His Leu Leu Gln Leu Glu Thr Ile Ile Gln Ala Tyr Ile Glu Lys Asp

85 90 95

Ser His Tyr Tyr Gly Asp Asp Lys Val Phe Asp Gln Ile Ser Lys Ala

100 105 110

Phe Lys Tyr Trp Tyr Asp Ser Asp Pro Lys Ser Arg Asn Trp Trp His

115 120 125

Asn Glu Ile Ala Thr Pro Gln Ala Leu Gly Glu Met Leu Ile Leu Met

130 135 140

Arg Tyr Gly Lys Lys Pro Leu Asp Glu Ala Leu Val His Lys Leu Thr

145 150 155 160

Glu Arg Met Lys Arg Gly Glu Pro Glu Lys Lys Thr Gly Ala Asn Lys

165 170 175

Thr Asp Ile Ala Leu His Tyr Phe Tyr Arg Ala Leu Leu Thr Ser Asp

180 185 190

Glu Ala Leu Leu Ser Phe Ala Val Lys Glu Leu Phe Tyr Pro Val Gln

195 200 205

Phe Val His Tyr Glu Glu Gly Leu Gln Tyr Asp Tyr Ser Tyr Leu Gln

210 215 220

His Gly Pro Gln Leu Gln Ile Ser Ser Tyr Gly Ala Val Phe Ile Thr

225 230 235 240

Gly Val Leu Lys Leu Ala Asn Tyr Val Arg Asp Thr Pro Tyr Ala Leu

245 250 255

Ser Thr Glu Lys Leu Ala Ile Phe Ser Lys Tyr Tyr Arg Asp Ser Tyr

260 265 270

Leu Lys Ala Ile Arg Gly Ser Tyr Met Asp Phe Asn Val Glu Gly Arg

275 280 285

Gly Val Ser Arg Pro Asp Ile Leu Asn Lys Lys Ala Glu Lys Lys Arg

290 295 300

Leu Leu Val Ala Lys Met Ile Asp Leu Lys His Thr Glu Glu Trp Ala

305 310 315 320

Asp Ala Ile Ala Arg Thr Asp Ser Thr Val Ala Ala Gly Tyr Lys Ile

325 330 335

Glu Pro Tyr His His Gln Phe Trp Asn Gly Asp Tyr Val Gln His Leu

340 345 350

Arg Pro Ala Tyr Ser Phe Asn Val Arg Met Val Ser Lys Arg Thr Arg

355 360 365

Arg Ser Glu Ser Gly Asn Lys Glu Asn Leu Leu Gly Arg Tyr Leu Ser

370 375 380

Asp Gly Ala Thr Asn Ile Gln Leu Arg Gly Pro Glu Tyr Tyr Asn Ile

385 390 395 400

Met Pro Val Trp Glu Trp Asp Lys Ile Pro Gly Ile Thr Ser Arg Asp

405 410 415

Tyr Leu Thr Asp Arg Pro Leu Thr Lys Leu Trp Gly Glu Gln Gly Ser

420 425 430

Asn Asp Phe Ala Gly Gly Val Ser Asp Gly Val Tyr Gly Ala Ser Ala

435 440 445

Tyr Ala Leu Asp Tyr Asp Ser Leu Gln Ala Lys Lys Ala Trp Phe Phe

450 455 460

Phe Asp Lys Glu Ile Val Cys Leu Gly Ala Gly Ile Asn Ser Asn Ala

465 470 475 480

Pro Glu Asn Ile Thr Thr Thr Leu Asn Gln Ser Trp Leu Asn Gly Pro

485 490 495

Val Ile Ser Thr Ala Gly Lys Thr Gly Arg Gly Lys Ile Thr Thr Phe

500 505 510

Lys Ala Gln Gly Gln Phe Trp Leu Leu His Asp Ala Ile Gly Tyr Tyr

515 520 525

Phe Pro Glu Gly Ala Asn Leu Ser Leu Ser Thr Gln Ser Gln Lys Gly

530 535 540

Asn Trp Phe His Ile Asn Asn Ser His Ser Lys Asp Glu Val Ser Gly

545 550 555 560

Asp Val Phe Lys Leu Trp Ile Asn His Gly Ala Arg Pro Glu Asn Ala

565 570 575

Gln Tyr Ala Tyr Ile Val Leu Pro Gly Ile Asn Lys Pro Glu Glu Ile

580 585 590

Lys Lys Tyr Asn Gly Thr Ala Pro Lys Val Leu Ala Asn Thr Asn Gln

595 600 605

Leu Gln Ala Val Tyr His Gln Gln Leu Asp Met Val Gln Ala Ile Phe

610 615 620

Tyr Thr Ala Gly Lys Leu Ser Val Ala Gly Ile Glu Ile Glu Thr Asp

625 630 635 640

Lys Pro Cys Ala Val Leu Ile Lys His Ile Asn Gly Lys Gln Val Ile

645 650 655

Trp Ala Ala Asp Pro Leu Gln Lys Glu Lys Thr Ala Val Leu Ser Ile
660 665 670
Arg Asp Leu Lys Thr Gly Lys Thr Asn Arg Val Lys Ile Asp Phe Pro

675 680 685
Gln Gln Glu Phe Ala Gly Ala Thr Val Glu Leu Lys
690 695 700

<210> 308
<211> 844
<212> PRT
<213> Victivallis vadensis ATCC BAA-548
<220>
<223> chondroitin AC lyase

<400> 308
Met His Arg Lys Ile Val Phe Pro Leu Phe Val Leu Leu Phe Thr Ala
1 5 10 15
Phe Ala Ala Phe Ala Ala Ser Gln Pro Gln Trp Lys Trp Arg Gln Ser
20 25 30

Lys Tyr Cys Arg Ile Thr Glu His Ala Gly Lys Lys Leu Leu Thr Val
35 40 45
Ala Ile Pro Ala Asp Ala Pro Glu Ile Ser Arg Arg Asn Thr Ala Asp
50 55 60
Thr Pro Val Gly Leu Thr Cys Phe Glu Gly Gln Pro Ile Glu Phe Ser
65 70 75 80
Ile Arg Leu Arg Asn Ser Gly Ile Ser Arg Pro Asp Asn Leu His Asn
85 90 95

Gly Ile Lys Phe Gln Leu Tyr Phe Arg Asp Gly Asn Gly Thr Glu Arg
100 105 110
Trp Thr Gln Ala Glu Ile Pro His Glu Pro Phe Pro Trp Arg Arg Phe
115 120 125
Arg Phe Ser Glu Arg Ile Pro Ala Asp Ala Thr Ser Gly Thr Leu Arg
130 135 140

Leu Gly Leu Gln Gly Ser Ser Gly Asn Val Glu Phe Asp Leu Asp Ser
145 150 155 160

Leu Gln Ile Arg Pro Leu Asp Pro Glu Leu Ser Pro Val Pro Pro Thr
165 170 175

Pro Glu Gln Ile Arg Glu Cys Glu Leu Ile Glu Ser Arg Leu Arg Ala
180 185 190

Gly Leu Pro Ala Gln Gln Pro Pro Pro Gly Pro Glu Val Lys Lys Leu
195 200 205

Leu Glu Arg Gln Asn Gly Asp Gly Thr Phe Arg Asp Leu Asp Tyr Ser
210 215 220

Ala Arg Asn Arg Ser Ile Trp Pro Ala Ala Arg His Leu Lys Arg Thr
225 230 235 240

Phe Glu Leu Ala Leu Ala Arg Ala Thr Pro Gly His Ala Leu Tyr Arg
245 250 255

Asp Pro Ala Ala Gly Glu Ala Val Arg Lys Ala Val Ala Trp Trp Ala
260 265 270

Glu Arg Gln Pro Gln Asn Gly Asn Trp Trp Trp Asn Asp Met Tyr Val
275 280 285

Pro Lys Ile Leu Gly Asn Ile Leu Leu Leu Ser Pro Glu Leu Phe Pro
290 295 300

Asp Gly Pro Arg Arg Arg Ala Ala Leu Asn Val Cys Arg Gln Ala Cys
305 310 315 320

Phe Leu Ser Arg Tyr Thr Gly Asn Asn Arg Val Phe Ile Ala Ala Asn
325 330 335

Ile Phe Cys Arg Ala Leu Leu Glu Arg Asn Leu Pro Val Met Asp Arg
340 345 350

Ala Ala Ala Val Leu Ser Glu Glu Ile Arg Phe Ala Pro Ala Glu His
355 360 365

Lys Thr Ala Trp Ser Phe Gly Gly Ile Arg Ala Asp Gly Cys Tyr His
370 375 380

Gln His Gly Pro Gln Ile Gln Phe Gly Asn Tyr Gly Gly Glu Phe Leu

385 390 395 400

Ala Asn Ile Ala Tyr Trp Ser Asn Ile Leu Lys Glu Thr His Trp Glu

405 410 415

Leu Ser Pro Glu Gln Trp Arg Ile Met Arg His Leu Thr Phe Asn Gly

420 425 430

Phe Gln Trp Val Leu Trp Arg Gly Arg Met Asp Leu Leu Ala Cys Gly

435 440 445

Arg Gln Leu Gly Arg Asn Ala Ala Glu Thr Lys Gly Glu Arg Thr Leu

450 455 460

Asn Ala Phe Ala Gln Leu Arg Asn Ala Asp Pro Gly Asp Arg Ala Pro

465 470 475 480

Tyr Asp Ala Ala Leu Arg Arg Asn Arg Asp Gly Glu Asn Thr Leu Thr

485 490 495

Gly Asn Arg His Phe Trp Asn Ser Asp Tyr Met Val His Arg Arg Pro

500 505 510

Thr Trp Tyr Ala Ser Val Arg Met Asn Ser Val Arg Val Arg Pro Ile

515 520 525

Glu Asp Asp Thr Asn Trp Asp Asn Ala Leu Gly Arg Tyr Phe Ser Asp

530 535 540

Gly Ala Cys Leu Val Met Arg Ser Gly Arg Glu Tyr Glu Asn Ile Thr

545 550 555 560

Ala Cys Trp Asp Trp Thr Arg Leu Pro Gly Thr Thr Leu Pro Lys Thr

565 570 575

Pro Val Tyr Thr Gly Glu Asp Ala Arg Arg Phe Gly Leu Lys Ile Gly

580 585 590

Gly Gly Asp Leu Pro Arg Trp Thr His Ser Arg Asn Trp Arg Gln Leu

595 600 605

Gly Glu Thr Gly Phe Val Gly Gly Val Thr Asp Gly Glu Arg Gly Ala

610 615 620

Ala Val Tyr Thr Gln Asp Leu Asp Gly Val Arg Ala Arg Lys Ala Trp

625 630 635 640

Phe Phe Asp Arg Asp Ala Ile Tyr Cys Leu Gly Ser Gly Ile Thr Ser
645 650 655
Thr Ser Pro Tyr Glu Val Ala Thr Thr Val Asn Ser Cys Leu Arg Asn
660 665 670

Gly Glu Ile Gln Gln Gly Asp Gly Trp Phe Arg His Asp Gly Ile Gly
675 680 685
Tyr Arg Gly Glu Asn Leu Lys Leu Thr Ala Gly Pro Arg Thr Gly Asp
690 695 700
Trp Arg Tyr Val Glu Gly Gly Leu Thr Arg Pro Val Pro Glu Thr Lys
705 710 715 720
Glu Leu Phe Thr Leu Thr Val Glu His Gly Val Lys Pro Arg Asn Ala
725 730 735

Ser Tyr Ile Tyr Thr Ile Leu Pro Gly Ala Thr Pro Glu Glu Thr Ala
740 745 750
Gly Thr Pro Pro Gly Arg Val Leu Arg Asn Thr Pro Glu Cys Gln Ala
755 760 765
Val Glu Phe Ala Asp Gly Val Arg Ala Ala Ile Phe Tyr Glu Pro Gly
770 775 780
Arg Leu Asp Asp Phe Glu Thr Asp Thr Pro Gly Val Phe Leu Ile Gly
785 790 795 800

Lys Gly Thr Val His Ala Ala Asp Pro Thr Gly Arg His Ser Ser Phe
805 810 815
Thr Leu Lys Leu Asn Gly Val Ser Arg Lys Val Pro Leu Pro Ala Gly
820 825 830
Glu Phe Ala Gly Gln Ser Val Lys Ile Val Leu Lys
835 840

<210> 309
<211> 4344
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<223> MMP-24

<400> 309

gggatgccga ggagccgggg cggccgcgcc gcgccggggc cgccgccgcc gccgccgccg 60

ccgggccagg ccccgcgctg gagccgctgg cgggtccctg ggcggctgct gctgctgctg 120

ctgcccgcgc tctgctgcct cccgggcgcc gcgcgggcgg cggcggcggc ggcgggggca 180

gggaaccggg cagcggtggc ggtggcggtg gcgcgggcgg acgaggcgga ggcgcccttc 240

gccgggcaga actggttaaa gtcctatggc tatctgcttc cctatgactc acgggcatct 300

gcgctgcact cagcgaaggc cttgcagtcg gcagtctcca ctatgcagca gttttacggg 360

atcccggtca ccggtgtgtt ggatcagaca acgatcgagt ggatgaagaa accccgatgt 420

ggtgtccctg atcaccccca cttaagccgt aggcggagaa acaagcgcta tgccctgact 480

ggacagaagt ggaggcaaaa acacatcacc tacagcattc acaactatac cccaaaagtg 540

ggtgagctag acacgcggaa agctattcgc caggctttcg atgtgtggca gaaggtgacc 600

ccactgacct ttgaagaggt gccataccat gagatcaaaa gtgaccggaa ggaggcagac 660

atcatgatct tttttgcttc tggtttccat ggcgacagct ccccatttga tggagaaggg 720

ggattcctgg cccatgccta cttccctggc ccagggattg gaggagacac ccactttgac 780

tccgatgagc catggacgct aggaaatgcc aaccatgacg ggaacgacct cttcctggtg 840

gctgtgcatg agctgggcca cgcgctggga ctggagcact ccagcgaccc cagcgccatc 900

atggcgccct tctaccagta catggagacg cacaacttca agctgcccca ggacgatctc 960

cagggcatcc agaagatcta tggaccccca gccgagcctc tggagcccac aaggccactc 1020

cctacactcc ccgtccgcag gatccactca ccatcggaga ggaaacacga gcgccagccc 1080

aggccccctc ggccgccccc cggggaccgg ccatccacac caggcaccaa acccaacatc 1140

tgtgacggca acttcaacac agtggccctc ttccggggcg agatgtttgt ctttaaggat 1200

cgctggttct ggcgtctgcg caataaccga gtgcaggagg gctaccccat gcagatcgag 1260

cagttctgga agggcctgcc tgcccgcatc gacgcagcct atgaaagggc cgatgggaga 1320

tttgtcttct tcaaaggtga caagtattgg gtgtttaagg aggtgacggt ggagcctggg 1380

taccccccaca gcctgggggga gctgggcagc tgtttgcccc gtgaaggcat tgacacagct 1440

ctgcgctggg aacctgtggg caagacctac tttttcaaag gcgagcggta ctggcgctac 1500

agcgaggagc ggcgggccac ggaccctggc taccctaagc ccatcaccgt gtggaagggc 1560

atcccacagg ctccccaagg agccttcatc agcaaggaag gatattacac ctatttctac 1620

aagggccggg actactggaa gtttgacaac cagaaactga gcgtggagcc aggctacccg 1680

cgcaacatcc tgcgtgactg gatgggctgc aaccagaagg aggtggagcg gcggaaggag 1740

cggcggctgc cccaggacga cgtggacatc atggtgacca tcaacgatgt gccgggctcc 1800

gtgaacgccg tggccgtggt catcccctgc atcctgtccc tctgcatcct ggtgctggtc 1860

tacaccatct tccagttcaa gaacaagaca ggccctcagc ctgtcaccta ctataagcgg 1920

ccagtccagg aatgggtgtg agcagcccag agccctctct atccacttgg tctggccagc 1980

caggcccttc ctcaccaggg tctgaggggc agctctggcc agtgctcacc agggccagca 2040

gggccctagg ctggggtcgt acagctgaag tggtgggtgc attggcctag gctgagcgtg 2100

gggcagggaa ttatgggggc tgtgccccag ggtgggtgtc tggcacccag ctgccagcct 2160

tctgtcctgg gcaaactact ccctacttaa gggaataggc caggctccat ccggaggcag 2220

ggaccatgcc aggaggagcc cctgtggtca cggcatcctg tggtgtccat gaggtaccac 2280

agctccactc ctggctggaa cccagcaccc tctgtgggaa gccagcacta gctctcatcc 2340

cccatccggg agataccacc agtcctggtc ccctttgcc aacacctgct ggtcagatgt 2400

ccccctaccc ccaccccact gtcctccaag gctacaggac ccctgcttct gacacagtga 2460

gcaacaagcc tgggtttccc tgctggcaga cggcagatcc ctcaggaaac ctgctccact 2520

tgtcagggtc tcttcggaga cccaggattt agggtcacat gctgcaggca gggctgtggc 2580

ccagctgggt ctgacaagga cccagctgtc acatcgtgaa tatttaaatg tcctgtcact 2640

actgtcccat tttgcaaagg ctgcttgagg ctttaggtga actagaggtg actgtcttgg 2700

tgatgaggcc agcatagcgg ccctccccca ggcgacaagg accaaggtgc tgctaaggcc 2760

actctagcgc ccagacaccc cagtagctga gctctgctcc tatggctaca gagctggggc 2820

agaagctgac cccatttctg gaggaagatc cgagtttgtg accgtcctcc actcccctct 2880

attgtcactg tccccagctt tgctccagtc tgtcacttgc agcctggagc tcagcctcac 2940

cagttaggtg aggcagagat ggctgcaggg ccaacactgg cagagcctgg gagtccttcg 3000

gaaggggacc agggcgtctg aagtgctcag tgcccccact actctgaggc cgactccagc 3060

tactctgagg ccgactcaat ctctcggctg gaagcagtgt tttcccagag cttggccctt 3120

gctgacctcg ctcactgggc ccatcttccc acactgctct tagaaggaca cccctaccgg 3180

tagcagcccc aagctgaggg ggctcccttt ttgaccttca ctggcccgcc cttcactgtc 3240

tccagcagga gttcctaggg cttggcctgc cttgctccac agtacggcgg aggcagccct 3300

gcttgtcact gaggagccct agacaaggcc aatgggttca tcaatgccca ctggctctct 3360

gccaaagcca aaaaggtgtc aggcagtctc cagcgtgctg gccgggtctc ggatgccacc 3420

cctgctcact gagcctgcat gggccttgcc cccgaccctg tggtctctgg gattggggtc 3480

ggcttaccct gtagcacaga cagggactcc tgctgccctg ggagctgtct caagcaaaat 3540

ctcttgtccc agaggtgccc atgtgggtcc gctgtgtccc ctgtcatcat ccttgttttt 3600

tctcattttg gccaagggca ggctccctgg gacaggcagg gaacaactgc ggagatatta 3660

gtgattcata ggtttgtaca gtgttttata ctttgcaaag cactttatta gctcacacct 3720

gtccactcac atgaaactcg tgttaggccc tgggaggccg acggtaactc tcaccgtgcc 3780

ctcagatgaa gcacagagag gttgttactt gcccgggcca tccagtgggc tggctgggtc 3840

ttgtgtcccc atctgtggac ccctctaggg tctgagatga gatgagaagt gtctcctgta 3900

tccacctctt cctggcctcc cttcccccac ttcctggtcc ctgtccactc ctcaggttgg 3960

tgctctcact tcttgaaagc tctaggcacc cccgcctccc gccaggctcc ccattggctc 4020

ctggcaggcc agctgagaat gaacaggaga tggaggcagg cagcccaggc tgcagaggtg 4080

agggatgtgg ggccaggccc agagggctca gcctagaggc ttccaatctc agattctcct 4140

gcctgtggtc atctgtttgt ccatcacccc aggacagggc agacagaggg gcaaagcact 4200

gggggcccca gagcctagct tcccctcagc ctgggggaca tcacagcatt tcagtgtcag 4260

tcacatttta aactgatcag cctttgtata atgtttttta aatcatttct aaataaaaca 4320

gaaatacaga gtgaaaaaaa aaaa 4344

<210> 310

<211> 645

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-24 precursor

<400> 310

Met Pro Arg Ser Arg Gly Gly Arg Ala Ala Pro Gly Pro Pro Pro Pro
1 5 10 15

Pro Pro Pro Pro Gly Gln Ala Pro Arg Trp Ser Arg Trp Arg Val Pro
20 25 30

Gly Arg Leu Leu Leu Leu Leu Leu Pro Ala Leu Cys Cys Leu Pro Gly
35 40 45

Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gly Ala Gly Asn Arg Ala Ala
50 55 60

Val Ala Val Ala Val Ala Arg Ala Asp Glu Ala Glu Ala Pro Phe Ala
65 70 75 80

Gly Gln Asn Trp Leu Lys Ser Tyr Gly Tyr Leu Leu Pro Tyr Asp Ser
85 90 95

Arg Ala Ser Ala Leu His Ser Ala Lys Ala Leu Gln Ser Ala Val Ser

100 105 110

Thr Met Gln Gln Phe Tyr Gly Ile Pro Val Thr Gly Val Leu Asp Gln

115 120 125

Thr Thr Ile Glu Trp Met Lys Lys Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp His

130 135 140

Pro His Leu Ser Arg Arg Arg Arg Asn Lys Arg Tyr Ala Leu Thr Gly

145 150 155 160

Gln Lys Trp Arg Gln Lys His Ile Thr Tyr Ser Ile His Asn Tyr Thr

165 170 175

Pro Lys Val Gly Glu Leu Asp Thr Arg Lys Ala Ile Arg Gln Ala Phe

180 185 190

Asp Val Trp Gln Lys Val Thr Pro Leu Thr Phe Glu Glu Val Pro Tyr

195 200 205

His Glu Ile Lys Ser Asp Arg Lys Glu Ala Asp Ile Met Ile Phe Phe

210 215 220

Ala Ser Gly Phe His Gly Asp Ser Ser Pro Phe Asp Gly Glu Gly Gly

225 230 235 240

Phe Leu Ala His Ala Tyr Phe Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Thr

245 250 255

His Phe Asp Ser Asp Glu Pro Trp Thr Leu Gly Asn Ala Asn His Asp

260 265 270

Gly Asn Asp Leu Phe Leu Val Ala Val His Glu Leu Gly His Ala Leu

275 280 285

Gly Leu Glu His Ser Ser Asp Pro Ser Ala Ile Met Ala Pro Phe Tyr

290 295 300

Gln Tyr Met Glu Thr His Asn Phe Lys Leu Pro Gln Asp Asp Leu Gln

305 310 315 320

Gly Ile Gln Lys Ile Tyr Gly Pro Pro Ala Glu Pro Leu Glu Pro Thr

325 330 335

Arg Pro Leu Pro Thr Leu Pro Val Arg Arg Ile His Ser Pro Ser Glu

340 345 350

Arg Lys His Glu Arg Gln Pro Arg Pro Pro Arg Pro Pro Leu Gly Asp
355 360 365
Arg Pro Ser Thr Pro Gly Thr Lys Pro Asn Ile Cys Asp Gly Asn Phe

370 375 380
Asn Thr Val Ala Leu Phe Arg Gly Glu Met Phe Val Phe Lys Asp Arg
385 390 395 400
Trp Phe Trp Arg Leu Arg Asn Asn Arg Val Gln Glu Gly Tyr Pro Met
405 410 415
Gln Ile Glu Gln Phe Trp Lys Gly Leu Pro Ala Arg Ile Asp Ala Ala
420 425 430
Tyr Glu Arg Ala Asp Gly Arg Phe Val Phe Phe Lys Gly Asp Lys Tyr

435 440 445
Trp Val Phe Lys Glu Val Thr Val Glu Pro Gly Tyr Pro His Ser Leu
450 455 460
Gly Glu Leu Gly Ser Cys Leu Pro Arg Glu Gly Ile Asp Thr Ala Leu
465 470 475 480
Arg Trp Glu Pro Val Gly Lys Thr Tyr Phe Phe Lys Gly Glu Arg Tyr
485 490 495
Trp Arg Tyr Ser Glu Glu Arg Arg Ala Thr Asp Pro Gly Tyr Pro Lys

500 505 510
Pro Ile Thr Val Trp Lys Gly Ile Pro Gln Ala Pro Gln Gly Ala Phe
515 520 525
Ile Ser Lys Glu Gly Tyr Tyr Thr Tyr Phe Tyr Lys Gly Arg Asp Tyr
530 535 540
Trp Lys Phe Asp Asn Gln Lys Leu Ser Val Glu Pro Gly Tyr Pro Arg
545 550 555 560
Asn Ile Leu Arg Asp Trp Met Gly Cys Asn Gln Lys Glu Val Glu Arg

565 570 575
Arg Lys Glu Arg Arg Leu Pro Gln Asp Asp Val Asp Ile Met Val Thr
580 585 590
Ile Asn Asp Val Pro Gly Ser Val Asn Ala Val Ala Val Val Ile Pro

595 600 605

Cys Ile Leu Ser Leu Cys Ile Leu Val Leu Val Tyr Thr Ile Phe Gln

610 615 620

Phe Lys Asn Lys Thr Gly Pro Gln Pro Val Thr Tyr Tyr Lys Arg Pro

625 630 635 640

Val Gln Glu Trp Val

645

<210> 311

<211> 490

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-24 mature

<400> 311

Tyr Ala Leu Thr Gly Gln Lys Trp Arg Gln Lys His Ile Thr Tyr Ser

1 5 10 15

Ile His Asn Tyr Thr Pro Lys Val Gly Glu Leu Asp Thr Arg Lys Ala

20 25 30

Ile Arg Gln Ala Phe Asp Val Trp Gln Lys Val Thr Pro Leu Thr Phe

35 40 45

Glu Glu Val Pro Tyr His Glu Ile Lys Ser Asp Arg Lys Glu Ala Asp

50 55 60

Ile Met Ile Phe Phe Ala Ser Gly Phe His Gly Asp Ser Ser Pro Phe

65 70 75 80

Asp Gly Glu Gly Gly Phe Leu Ala His Ala Tyr Phe Pro Gly Pro Gly

85 90 95

Ile Gly Gly Asp Thr His Phe Asp Ser Asp Glu Pro Trp Thr Leu Gly

100 105 110

Asn Ala Asn His Asp Gly Asn Asp Leu Phe Leu Val Ala Val His Glu

115 120 125

Leu Gly His Ala Leu Gly Leu Glu His Ser Ser Asp Pro Ser Ala Ile

130 135 140

Met Ala Pro Phe Tyr Gln Tyr Met Glu Thr His Asn Phe Lys Leu Pro
145 150 155 160
Gln Asp Asp Leu Gln Gly Ile Gln Lys Ile Tyr Gly Pro Pro Ala Glu

165 170 175
Pro Leu Glu Pro Thr Arg Pro Leu Pro Thr Leu Pro Val Arg Arg Ile
180 185 190
His Ser Pro Ser Glu Arg Lys His Glu Arg Gln Pro Arg Pro Pro Arg
195 200 205
Pro Pro Leu Gly Asp Arg Pro Ser Thr Pro Gly Thr Lys Pro Asn Ile
210 215 220
Cys Asp Gly Asn Phe Asn Thr Val Ala Leu Phe Arg Gly Glu Met Phe

225 230 235 240
Val Phe Lys Asp Arg Trp Phe Trp Arg Leu Arg Asn Asn Arg Val Gln
245 250 255
Glu Gly Tyr Pro Met Gln Ile Glu Gln Phe Trp Lys Gly Leu Pro Ala
260 265 270
Arg Ile Asp Ala Ala Tyr Glu Arg Ala Asp Gly Arg Phe Val Phe Phe
275 280 285
Lys Gly Asp Lys Tyr Trp Val Phe Lys Glu Val Thr Val Glu Pro Gly

290 295 300
Tyr Pro His Ser Leu Gly Glu Leu Gly Ser Cys Leu Pro Arg Glu Gly
305 310 315 320
Ile Asp Thr Ala Leu Arg Trp Glu Pro Val Gly Lys Thr Tyr Phe Phe
325 330 335
Lys Gly Glu Arg Tyr Trp Arg Tyr Ser Glu Glu Arg Arg Ala Thr Asp
340 345 350
Pro Gly Tyr Pro Lys Pro Ile Thr Val Trp Lys Gly Ile Pro Gln Ala

355 360 365
Pro Gln Gly Ala Phe Ile Ser Lys Glu Gly Tyr Tyr Thr Tyr Phe Tyr
370 375 380
Lys Gly Arg Asp Tyr Trp Lys Phe Asp Asn Gln Lys Leu Ser Val Glu

385 390 395 400

Pro Gly Tyr Pro Arg Asn Ile Leu Arg Asp Trp Met Gly Cys Asn Gln

405 410 415

Lys Glu Val Glu Arg Arg Lys Glu Arg Arg Leu Pro Gln Asp Asp Val

420 425 430

Asp Ile Met Val Thr Ile Asn Asp Val Pro Gly Ser Val Asn Ala Val

435 440 445

Ala Val Val Ile Pro Cys Ile Leu Ser Leu Cys Ile Leu Val Leu Val

450 455 460

Tyr Thr Ile Phe Gln Phe Lys Asn Lys Thr Gly Pro Gln Pro Val Thr

465 470 475 480

Tyr Tyr Lys Arg Pro Val Gln Glu Trp Val

485 490

<210> 312

<211> 3565

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-25

<400> 312

gattcccggg cccacccgac ccagcggcgc gaccctggcc ctccgggacc ctccgctgac 60

tccaccgcgc acttcccggg acccccacac acatcccagc cctccggccg atccctccct 120

actcggtgcc gggtgccccc cgccctctcc aggcccggat ctcctccccc aggtccccgg 180

ggcggcccca gccaggcccc cttcgaaccc cgccggcggc ccgggctggg gcgcaccatg 240

cggctgcggc tccggcttct ggcgctgctg cttctgctgc tggcaccgcc cgcgcgcgcc 300

ccgaagccct cggcgcagga cgtgagcctg ggcgtggact ggctgactcg ctatggttac 360

ctgccgccac cccaccctgc ccaggcccag ctgcagagcc ctgagaagtt gcgcgatgcc 420

atcaaagtca tgcagaggtt cgcggggctg ccggagaccg gccgcatgga cccagggaca 480

gtggccacca tgcgtaagcc ccgctgctcc ctgcctgacg tgctgggggt ggcggggctg 540

gtcaggcggc gtcgccggta cgctctgagc ggcagcgtgt ggaagaagcg aaccctgaca 600

tggagggtac gttccttccc ccagagctcc cagctgagcc aggagaccgt gcgggtcctc 660

atgagctatg ccctgatggc ctggggcatg gagtcaggcc tcacatttca tgaggtggat 720

tccccccagg gccaggagcc cgacatcctc atcgactttg cccgcgcctt ccaccaggac 780

agctacccct tcgacgggtt gggggggcacc ctagcccatg ccttcttccc tggggagcac 840

cccatctccg gggacactca ctttgacgat gaggagacct ggacttttgg gtcaaaagac 900

ggcgagggga ccgacctgtt tgccgtggct gtccatgagt ttggccacgc cctgggcctg 960

ggccactcct cagcccccaa ctccattatg aggcccttct accagggtcc ggtgggcgac 1020

cctgacaagt accgcctgtc tcaggatgac cgcgatggcc tgcagcaact ctatgggaag 1080

gcgccccaaa ccccatatga caagcccaca aggaaacccc tggctcctcc gccccagccc 1140

ccggcctcgc ccacacacag cccatccttc cccatccctg atcgatgtga gggcaatttt 1200

gacgccatcg ccaacatccg aggggaaact ttcttcttca aaggcccctg gttctggcgc 1260

ctccagccct ccggacagct ggtgtccccg cgacccgcac ggctgcaccg cttctgggag 1320

gggctgcccg cccaggtgag ggtggtgcag gccgcctatg ctcggcaccg agacggccga 1380

atcctcctct ttagcgggcc ccagttctgg gtgttccagg accggcagct ggagggcggg 1440

gcgcggccgc tcacggagct ggggctgccc ccgggagagg aggtggacgc cgtgttctcg 1500

tggccacaga acgggaagac ctacctggtc cgcggccggc agtactggcg ctacgacgag 1560

gcggcggcgc gcccggaccc cggctaccct cgcgacctga gcctctggga aggcgcgccc 1620

ccctcccctg acgatgtcac cgtcagcaac gcaggtgaca cctacttctt caagggcgcc 1680

cactactggc gcttccccaa gaacagcatc aagaccgagc cggacgcccc ccagcccatg 1740

gggcccaact ggctggactg ccccgccccg agctctggtc cccgcgcccc caggcccccc 1800

aaagcgaccc ccgtgtccga aacctgcgat tgtcagtgcg agctcaacca ggccgcagga 1860

cgttggcctg ctcccatccc gctgctcctc ttgcccctgc tggtgggggg tgtagcctcc 1920

cgctgatggg gggagccatc cagaccgaac agcgccctcc acggccgagt cccccgccgc 1980

tggacctggt cgggggttgt gaggcgctgc ggaggcccct tgtctgttcc cacggacggg 2040

ggctcgggcg cggactaagc agggggggatc tcccgcgcag gggcggcggc ggcggggacc 2100

ggtcgcctgg cgctgggctc agtctcctca gggtctgaga ccccggcgct gccaccggaa 2160

cccgccttca ggggcgcacg cgcgctggga ccatgcgtcg gtcgtcgccc ccgtcgttcc 2220

ctcccggctg ccgccagggg gcggtcggac cccgcctccc gagcccgggg aggggcgggg 2280

aggacaaggg gcgggcccgc ggcctcaccc ggagggacgg cagccccggt cgcgcgctgg 2340

ccccgcagga ccttcctttt ccaggaagag ccagcttttc tcggagcgca gtcctgggac 2400

tctccgcagc cccgccccgc ctggccactg cgtctggcat tcctgggtcg ttagaggaca 2460

ggcctgactg cgaagctgtg ccttgcccct ctcccacccg cagtttctca ccccgttctg 2520

ctcccacaag gccccccctac agtcactgcc acactggtgg ggacctggga cccagacccg 2580

gaaccagccc agatatcacc cctgaggacc catgcgccac gtcctgggtg gtggaatcag 2640

tggctggagg gacgaccctt gctctccagg ctgttaacct tttccgttgc tcccccgcca 2700

cccacctcct cctccccagg ccacccaact tgggcacctc cctgggccca gaactgcctt 2760

ccattcaatg gggaaccctt ctatccccaa gaacccccttc cctgcttgca ccctggagag 2820

aacagcttga ctcccatcaa ctcaacgctg gtggaaagac agggaccgaa ccctggctca 2880

ggcctggtca ttgcctcctc agcactccct cctgggaggc cttagctcta gagtgagggg 2940

tgggtggaac ctgggggcac ctcgttcacc ctgtccccac tccccacagt tttaggatct 3000

aaatgattgc ctctggaact attcttctag actatcccac atcagaatca ctgggaaatt 3060

taagtttgca gatcccacac tcaccctgaa tcctcactca gggtggggtc aggaatctgc 3120

attttaacta gtcgcgggga ttgtgggggg cagtagctgg ctgtttcgtg gcatttctgt 3180

ggctctgcag tgttcctcca ccccaggacc aatatgttca ggccacaccg atggcctgaa 3240

ccccatgggt agagtcactt aggggccact tcctaagttg ctgtccagcc tcagtgaccc 3300

cctagtgctt cctggagctg aggctgtggg cggctgtccc agcaaccatg cgaggggttg 3360

ccccagttgc tcatacaaac agatcagcat gaggacagaa ggcaggagac tttggtcagt 3420

tacctgggaa ttctgggctg ccaggaaacg atttgggcct ctgtcagttt cttttccatg 3480

tatgaggagg gggaaatttg tatattagaa acttattcat cccactcagg acaataaaaa 3540

cgaatgtaca aaaaaaaaaa aaaaa 3565

<210> 313

<211> 562

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-25 precursor

<400> 313

Met Arg Leu Arg Leu Arg Leu Leu Ala Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Pro Pro Ala Arg Ala Pro Lys Pro Ser Ala Gln Asp Val Ser Leu Gly
20 25 30

Val Asp Trp Leu Thr Arg Tyr Gly Tyr Leu Pro Pro Pro His Pro Ala
35 40 45

Gln Ala Gln Leu Gln Ser Pro Glu Lys Leu Arg Asp Ala Ile Lys Val

50 55 60

Met Gln Arg Phe Ala Gly Leu Pro Glu Thr Gly Arg Met Asp Pro Gly
65 70 75 80
Thr Val Ala Thr Met Arg Lys Pro Arg Cys Ser Leu Pro Asp Val Leu
85 90 95
Gly Val Ala Gly Leu Val Arg Arg Arg Arg Arg Tyr Ala Leu Ser Gly
100 105 110
Ser Val Trp Lys Lys Arg Thr Leu Thr Trp Arg Val Arg Ser Phe Pro
115 120 125

Gln Ser Ser Gln Leu Ser Gln Glu Thr Val Arg Val Leu Met Ser Tyr
130 135 140
Ala Leu Met Ala Trp Gly Met Glu Ser Gly Leu Thr Phe His Glu Val
145 150 155 160
Asp Ser Pro Gln Gly Gln Glu Pro Asp Ile Leu Ile Asp Phe Ala Arg
165 170 175
Ala Phe His Gln Asp Ser Tyr Pro Phe Asp Gly Leu Gly Gly Thr Leu
180 185 190

Ala His Ala Phe Phe Pro Gly Glu His Pro Ile Ser Gly Asp Thr His
195 200 205
Phe Asp Asp Glu Glu Thr Trp Thr Phe Gly Ser Lys Asp Gly Glu Gly
210 215 220
Thr Asp Leu Phe Ala Val Ala Val His Glu Phe Gly His Ala Leu Gly
225 230 235 240
Leu Gly His Ser Ser Ala Pro Asn Ser Ile Met Arg Pro Phe Tyr Gln
245 250 255

Gly Pro Val Gly Asp Pro Asp Lys Tyr Arg Leu Ser Gln Asp Asp Arg
260 265 270
Asp Gly Leu Gln Gln Leu Tyr Gly Lys Ala Pro Gln Thr Pro Tyr Asp
275 280 285
Lys Pro Thr Arg Lys Pro Leu Ala Pro Pro Pro Gln Pro Pro Ala Ser
290 295 300

Pro Thr His Ser Pro Ser Phe Pro Ile Pro Asp Arg Cys Glu Gly Asn
305 310 315 320

Phe Asp Ala Ile Ala Asn Ile Arg Gly Glu Thr Phe Phe Phe Lys Gly
325 330 335

Pro Trp Phe Trp Arg Leu Gln Pro Ser Gly Gln Leu Val Ser Pro Arg
340 345 350

Pro Ala Arg Leu His Arg Phe Trp Glu Gly Leu Pro Ala Gln Val Arg
355 360 365

Val Val Gln Ala Ala Tyr Ala Arg His Arg Asp Gly Arg Ile Leu Leu
370 375 380

Phe Ser Gly Pro Gln Phe Trp Val Phe Gln Asp Arg Gln Leu Glu Gly
385 390 395 400

Gly Ala Arg Pro Leu Thr Glu Leu Gly Leu Pro Pro Gly Glu Glu Val
405 410 415

Asp Ala Val Phe Ser Trp Pro Gln Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Val Arg
420 425 430

Gly Arg Gln Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Ala Ala Ala Arg Pro Asp Pro
435 440 445

Gly Tyr Pro Arg Asp Leu Ser Leu Trp Glu Gly Ala Pro Pro Ser Pro
450 455 460

Asp Asp Val Thr Val Ser Asn Ala Gly Asp Thr Tyr Phe Phe Lys Gly
465 470 475 480

Ala His Tyr Trp Arg Phe Pro Lys Asn Ser Ile Lys Thr Glu Pro Asp
485 490 495

Ala Pro Gln Pro Met Gly Pro Asn Trp Leu Asp Cys Pro Ala Pro Ser
500 505 510

Ser Gly Pro Arg Ala Pro Arg Pro Pro Lys Ala Thr Pro Val Ser Glu
515 520 525

Thr Cys Asp Cys Gln Cys Glu Leu Asn Gln Ala Ala Gly Arg Trp Pro
530 535 540

Ala Pro Ile Pro Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Val Gly Gly Val Ala

545 550 555 560

Ser Arg

<210> 314

<211> 455

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-25 mature

<400> 314

Tyr Ala Leu Ser Gly Ser Val Trp Lys Lys Arg Thr Leu Thr Trp Arg
1 5 10 15

Val Arg Ser Phe Pro Gln Ser Ser Gln Leu Ser Gln Glu Thr Val Arg
20 25 30

Val Leu Met Ser Tyr Ala Leu Met Ala Trp Gly Met Glu Ser Gly Leu
35 40 45

Thr Phe His Glu Val Asp Ser Pro Gln Gly Gln Glu Pro Asp Ile Leu
50 55 60

Ile Asp Phe Ala Arg Ala Phe His Gln Asp Ser Tyr Pro Phe Asp Gly
65 70 75 80

Leu Gly Gly Thr Leu Ala His Ala Phe Phe Pro Gly Glu His Pro Ile
85 90 95

Ser Gly Asp Thr His Phe Asp Asp Glu Glu Thr Trp Thr Phe Gly Ser
100 105 110

Lys Asp Gly Glu Gly Thr Asp Leu Phe Ala Val Ala Val His Glu Phe
115 120 125

Gly His Ala Leu Gly Leu Gly His Ser Ser Ala Pro Asn Ser Ile Met
130 135 140

Arg Pro Phe Tyr Gln Gly Pro Val Gly Asp Pro Asp Lys Tyr Arg Leu
145 150 155 160

Ser Gln Asp Asp Arg Asp Gly Leu Gln Gln Leu Tyr Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Gln Thr Pro Tyr Asp Lys Pro Thr Arg Lys Pro Leu Ala Pro Pro Pro
180 185 190

Gln Pro Pro Ala Ser Pro Thr His Ser Pro Ser Phe Pro Ile Pro Asp
195 200 205
Arg Cys Glu Gly Asn Phe Asp Ala Ile Ala Asn Ile Arg Gly Glu Thr
210 215 220
Phe Phe Phe Lys Gly Pro Trp Phe Trp Arg Leu Gln Pro Ser Gly Gln
225 230 235 240
Leu Val Ser Pro Arg Pro Ala Arg Leu His Arg Phe Trp Glu Gly Leu
245 250 255

Pro Ala Gln Val Arg Val Val Gln Ala Ala Tyr Ala Arg His Arg Asp
260 265 270
Gly Arg Ile Leu Leu Phe Ser Gly Pro Gln Phe Trp Val Phe Gln Asp
275 280 285
Arg Gln Leu Glu Gly Gly Ala Arg Pro Leu Thr Glu Leu Gly Leu Pro
290 295 300
Pro Gly Glu Glu Val Asp Ala Val Phe Ser Trp Pro Gln Asn Gly Lys
305 310 315 320

Thr Tyr Leu Val Arg Gly Arg Gln Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Ala Ala
325 330 335
Ala Arg Pro Asp Pro Gly Tyr Pro Arg Asp Leu Ser Leu Trp Glu Gly
340 345 350
Ala Pro Pro Ser Pro Asp Asp Val Thr Val Ser Asn Ala Gly Asp Thr
355 360 365
Tyr Phe Phe Lys Gly Ala His Tyr Trp Arg Phe Pro Lys Asn Ser Ile
370 375 380

Lys Thr Glu Pro Asp Ala Pro Gln Pro Met Gly Pro Asn Trp Leu Asp
385 390 395 400
Cys Pro Ala Pro Ser Ser Gly Pro Arg Ala Pro Arg Pro Pro Lys Ala
405 410 415
Thr Pro Val Ser Glu Thr Cys Asp Cys Gln Cys Glu Leu Asn Gln Ala

420 425 430

Ala Gly Arg Trp Pro Ala Pro Ile Pro Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu

435 440 445

Val Gly Gly Val Ala Ser Arg

450 455

<210> 315

<211> 1919

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-21

<400> 315

atgctcgccg cctccatctt ccgtccgaca ctgctgctct gctggctggc tgctccctgg 60

cccacccagc ccgagagtct cttccacagc cgggaccgct cggacctgga gccgtcccca 120

ctgcgccagg ccaagcccat tgccgacctc cacgctgctc agcggttcct gtccagatac 180

ggctggtcag gggtgtgggc ggcctggggg cccagtcccg aggggccgcc ggagaccccc 240

aagggcgccg ccctggccga ggcggtgcgc aggttccagc gggcgaacgc gctgccggcc 300

agcggggagc tggacgcggc caccctagcg gccatgaacc ggccgcgctg cggggtcccg 360

gacatgcgcc caccgccccc ctccgccccg ccttcgcccc cgggcccgcc ccccagagcc 420

cgctccaggc gctccccgcg ggcgccgctg tccttgtccc ggcggggttg gcagccccgg 480

ggctaccccg acggcggagc tgcccaggcc ttctccaaga ggacgctgag ctggcggctg 540

ctgggcgagg ccctgagcag ccaactgtcc gtggccgacc agcggcgcat tgtggcgctg 600

gccttcagga tgtggagcga ggtgacgccg ctggacttcc gcgaggacct ggccgccccc 660

ggggccgcgg tcgacatcaa gctgggcttt gggagaggcc ggcacctggg ctgtccgcgg 720

gccttcgatg ggagcgggca ggagtttgca cacgcctggc gcctaggtga cattcacttt 780

gacgacgacg agcacttcac acctcccacc agtgacacgg gcatcagcct tctcaaggtg 840

gccgtccatg aaattggcca tgtcctgggc ttgcctcaca cctacaggac gggatccata 900

atgcaaccaa attacattcc ccaggagcct gcctttgagt tggactggtc agacaggaaa 960

gcaattcaaa agctgtatgg ctcctgtgag ggatcatttg atactgcgtt tgactggatt 1020

cgcaaagaga gaaaccaata tggagaggtg atggtgagat ttagcacata tttcttccgt 1080

aacagctggt actggcttta tgaaaatcga aacaatagga cacgctatgg ggaccctatc 1140

caaatcctca ctggctggcc tggaatccca acacacaaca tagatgcctt tgttcacatc 1200

tggacatgga aaagagatga acgttatttt tttcaaggaa atcaatactg gagatatgac 1260

agtgacaagg atcaggccct cacagaagat gaacaaggaa aaagctatcc caaattgatt 1320
tcagaaggat ttcctggcat cccaagtccc ctagacacgg cgttttatga ccgaagacag 1380
aagttaattt acttcttcaa ggagtccctt gtatttgcat ttgatgtcaa cagaaatcga 1440
gtacttaatt cttatccaaa gaggattact gaagtttttc cagcagtaat accacaaaat 1500
catcctttca gaaatataga ttccgcttat tactcctatg catacaactc cattttcttt 1560
ttcaaaggca atgcatactg gaaggtagtt aatgacaagg acaaacaaca gaattcctgg 1620
cttcctgcta atggcttatt tccaaaaaag tttatttcag agaagtggtt tgatgtttgt 1680
gacgtccata tctccacact gaacatgtaa taagaaaaag taggaaatgg agggtcatag 1740

gacttcgcta aaattctgat actgtttaca aagaaaaccg gattttcagt agctgaagaa 1800
aatatggcac tgtaagttaa aacccaatgg gaaaagcctt agttgaactt ttaaaatact 1860
tgatttaaaa acaattgctc aggcaaaaca taattcataa actaaaaggt ttaaaaaaa 1919

<210> 316
<211> 569
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> MMP-21 precursor
<400> 316

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

```
Ala Leu Pro Ala Ser Gly Glu Leu Asp Ala Ala Thr Leu Ala Ala Met
            100                 105                 110
Asn Arg Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Met Arg Pro Pro Pro Pro Ser
        115                 120                 125
Ala Pro Pro Ser Pro Pro Gly Pro Pro Pro Arg Ala Arg Ser Arg Arg
    130                 135                 140
Ser Pro Arg Ala Pro Leu Ser Leu Ser Arg Arg Gly Trp Gln Pro Arg

145                 150                 155                 160
Gly Tyr Pro Asp Gly Gly Ala Ala Gln Ala Phe Ser Lys Arg Thr Leu
                165                 170                 175
Ser Trp Arg Leu Leu Gly Glu Ala Leu Ser Ser Gln Leu Ser Ala Ala
            180                 185                 190
Asp Gln Arg Arg Ile Val Ala Leu Ala Phe Arg Met Trp Ser Glu Val
        195                 200                 205
Thr Pro Leu Asp Phe Arg Glu Asp Leu Ala Ala Pro Gly Ala Ala Val

    210                 215                 220
Asp Ile Lys Leu Gly Phe Gly Arg Gly Arg His Leu Gly Cys Pro Arg
225                 230                 235                 240
Ala Phe Asp Gly Ser Gly Gln Glu Phe Ala His Ala Trp Arg Leu Gly
                245                 250                 255
Asp Ile His Phe Asp Asp Asp Glu His Phe Thr Pro Pro Thr Ser Asp
            260                 265                 270
Thr Gly Ile Ser Leu Leu Lys Val Ala Val His Glu Ile Gly His Val

        275                 280                 285
Leu Gly Leu Pro His Thr Tyr Arg Thr Gly Ser Ile Met Gln Pro Asn
    290                 295                 300
Tyr Ile Pro Gln Glu Pro Ala Phe Glu Leu Asp Trp Ser Asp Arg Lys
305                 310                 315                 320
Ala Ile Gln Lys Leu Tyr Gly Ser Cys Glu Gly Ser Phe Asp Thr Ala
                325                 330                 335
Phe Asp Trp Ile Arg Lys Glu Arg Asn Gln Tyr Gly Glu Val Met Val
```

340 345 350

Arg Phe Ser Thr Tyr Phe Phe Arg Asn Ser Trp Tyr Trp Leu Tyr Glu

355 360 365

Asn Arg Asn Asn Arg Thr Arg Tyr Gly Asp Pro Ile Gln Ile Leu Thr

370 375 380

Gly Trp Pro Gly Ile Pro Thr His Asn Ile Asp Ala Phe Val His Ile

385 390 395 400

Trp Thr Trp Lys Arg Asp Glu Arg Tyr Phe Phe Gln Gly Asn Gln Tyr

405 410 415

Trp Arg Tyr Asp Ser Asp Lys Asp Gln Ala Leu Thr Glu Asp Glu Gln

420 425 430

Gly Lys Ser Tyr Pro Lys Leu Ile Ser Glu Gly Phe Pro Gly Ile Pro

435 440 445

Ser Pro Leu Asp Thr Ala Phe Tyr Asp Arg Arg Gln Lys Leu Ile Tyr

450 455 460

Phe Phe Lys Glu Ser Leu Val Phe Ala Phe Asp Val Asn Arg Asn Arg

465 470 475 480

Val Leu Asn Ser Tyr Pro Lys Arg Ile Thr Glu Val Phe Pro Ala Val

485 490 495

Ile Pro Gln Asn His Pro Phe Arg Asn Ile Asp Ser Ala Tyr Tyr Ser

500 505 510

Tyr Ala Tyr Asn Ser Ile Phe Phe Phe Lys Gly Asn Ala Tyr Trp Lys

515 520 525

Val Val Asn Asp Lys Asp Lys Gln Gln Asn Ser Trp Leu Pro Ala Asn

530 535 540

Gly Leu Phe Pro Lys Lys Phe Ile Ser Glu Lys Trp Phe Asp Val Cys

545 550 555 560

Asp Val His Ile Ser Thr Leu Asn Met

565

<210> 317

<211> 425

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-21 mature

<400> 317

Ser Pro Arg Ala Pro Leu Ser Leu Ser Arg Arg Gly Trp Gln Pro Arg
1 5 10 15

Gly Tyr Pro Asp Gly Gly Ala Ala Gln Ala Phe Ser Lys Arg Thr Leu
20 25 30

Ser Trp Arg Leu Leu Gly Glu Ala Leu Ser Ser Gln Leu Ser Ala Ala
35 40 45

Asp Gln Arg Arg Ile Val Ala Leu Ala Phe Arg Met Trp Ser Glu Val
50 55 60

Thr Pro Leu Asp Phe Arg Glu Asp Leu Ala Ala Pro Gly Ala Ala Val
65 70 75 80

Asp Ile Lys Leu Gly Phe Gly Arg Gly Arg His Leu Gly Cys Pro Arg
85 90 95

Ala Phe Asp Gly Ser Gly Gln Glu Phe Ala His Ala Trp Arg Leu Gly
100 105 110

Asp Ile His Phe Asp Asp Asp Glu His Phe Thr Pro Pro Thr Ser Asp
115 120 125

Thr Gly Ile Ser Leu Leu Lys Val Ala Val His Glu Ile Gly His Val
130 135 140

Leu Gly Leu Pro His Thr Tyr Arg Thr Gly Ser Ile Met Gln Pro Asn
145 150 155 160

Tyr Ile Pro Gln Glu Pro Ala Phe Glu Leu Asp Trp Ser Asp Arg Lys
165 170 175

Ala Ile Gln Lys Leu Tyr Gly Ser Cys Glu Gly Ser Phe Asp Thr Ala
180 185 190

Phe Asp Trp Ile Arg Lys Glu Arg Asn Gln Tyr Gly Glu Val Met Val
195 200 205

Arg Phe Ser Thr Tyr Phe Phe Arg Asn Ser Trp Tyr Trp Leu Tyr Glu

210 215 220

Asn Arg Asn Asn Arg Thr Arg Tyr Gly Asp Pro Ile Gln Ile Leu Thr

225 230 235 240

Gly Trp Pro Gly Ile Pro Thr His Asn Ile Asp Ala Phe Val His Ile

245 250 255

Trp Thr Trp Lys Arg Asp Glu Arg Tyr Phe Phe Gln Gly Asn Gln Tyr

260 265 270

Trp Arg Tyr Asp Ser Asp Lys Asp Gln Ala Leu Thr Glu Asp Glu Gln

275 280 285

Gly Lys Ser Tyr Pro Lys Leu Ile Ser Glu Gly Phe Pro Gly Ile Pro

290 295 300

Ser Pro Leu Asp Thr Ala Phe Tyr Asp Arg Arg Gln Lys Leu Ile Tyr

305 310 315 320

Phe Phe Lys Glu Ser Leu Val Phe Ala Phe Asp Val Asn Arg Asn Arg

325 330 335

Val Leu Asn Ser Tyr Pro Lys Arg Ile Thr Glu Val Phe Pro Ala Val

340 345 350

Ile Pro Gln Asn His Pro Phe Arg Asn Ile Asp Ser Ala Tyr Tyr Ser

355 360 365

Tyr Ala Tyr Asn Ser Ile Phe Phe Phe Lys Gly Asn Ala Tyr Trp Lys

370 375 380

Val Val Asn Asp Lys Asp Lys Gln Gln Asn Ser Trp Leu Pro Ala Asn

385 390 395 400

Gly Leu Phe Pro Lys Lys Phe Ile Ser Glu Lys Trp Phe Asp Val Cys

405 410 415

Asp Val His Ile Ser Thr Leu Asn Met

420 425

<210> 318

<211> 1246

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-23

<400> 318

ctgccccatg cagccctgag ccccacagca agtctgccat gggccgcggg gcccgtgtcc 60

cctcggaggc cccgggggca ggcgtcgagc gccgctggct tggagccgcg ctggtcgccc 120

tgtgcctcct ccccgcgctg gtgctgctgg cccggctggg ggccccggcg gtgccggcct 180

ggagcgcagc gcagggagac gtcgctgcgc tgggcctctc ggcggtcccc cccacccggg 240

tcccgggccc actggccccc cgcagacgcc gctacacgct gactccagcc aggctgcgct 300

gggaccactt caacctcacc tacaggatcc tctccttccc gcggaacctg ctgagcccgc 360

gggagacgcg gcgggcccta gctgccgcct tccgcatgtg gagcgacgtg tccccccttca 420

gcttccgcga ggtggccccc gagcagccca gcgacctccg gataggcttc tacccgatca 480

accacacgga ctgcctggtc tccgcgctgc accactgctt cgacggcccc acgggggagc 540

tggcccacgc cttcttcccc ccgcacggcg gcatccactt cgacgacagc gagtactggg 600

tcctgggccc cacgcgctac agctggaaga aaggcgtgtg gctcacggac ctggtgcacg 660

tggcggccca cgagatcggc cacgcgctgg gcctgatgca ctcacaacac ggccgggcgc 720

tcatgcacct gaacgccacg ctgcgcggct ggaaggcgtt gtcccaggac gagctgtggg 780

ggctgcaccg gctctacgga tgcctcgaca ggctgttcgt gtgcgcgtcc tgggcgcgga 840

ggggcttctg cgacgctcgc cggcggctca tgaagaggct ctgccccagc agctgcgact 900

tctgctacga attccccttc cccacggtgg ccaccacccc accgcccccc aggaccaaaa 960

ccaggctggt gcccgagggc aggaacgtga ccttccgctg cggccagaag atcctccaca 1020

agaaagggaa agtgtactgg tacaaggacc aggagcccct ggagttctcc taccccggct 1080

acctggccct gggcgaggcg cacctgagca tcatcgccaa cgccgtcaat gagggcacct 1140

acacctgcgt ggtgcgccgc cagcagcgcg tgctgaccac ctactcctgg cgagtccgtg 1200

tgcggggctg agcccggctg ataaagcact ttctctctga aaaaaa 1246

<210> 319

<211> 390

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-23 precursor

<400> 319

Met Gly Arg Gly Ala Arg Val Pro Ser Glu Ala Pro Gly Ala Gly Val

1 5 10 15

Glu Arg Arg Trp Leu Gly Ala Ala Leu Val Ala Leu Cys Leu Leu Pro
20 25 30
Ala Leu Val Leu Leu Ala Arg Leu Gly Ala Pro Ala Val Pro Ala Trp
35 40 45

Ser Ala Ala Gln Gly Asp Val Ala Ala Leu Gly Leu Ser Ala Val Pro
50 55 60
Pro Thr Arg Val Pro Gly Pro Leu Ala Pro Arg Arg Arg Arg Tyr Thr
65 70 75 80
Leu Thr Pro Ala Arg Leu Arg Trp Asp His Phe Asn Leu Thr Tyr Arg
85 90 95
Ile Leu Ser Phe Pro Arg Asn Leu Leu Ser Pro Arg Glu Thr Arg Arg
100 105 110

Ala Leu Ala Ala Ala Phe Arg Met Trp Ser Asp Val Ser Pro Phe Ser
115 120 125
Phe Arg Glu Val Ala Pro Glu Gln Pro Ser Asp Leu Arg Ile Gly Phe
130 135 140
Tyr Pro Ile Asn His Thr Asp Cys Leu Val Ser Ala Leu His His Cys
145 150 155 160
Phe Asp Gly Pro Thr Gly Glu Leu Ala His Ala Phe Phe Pro Pro His
165 170 175

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

Leu Ser Gln Asp Glu Leu Trp Gly Leu His Arg Leu Tyr Gly Cys Leu
245 250 255
Asp Arg Leu Phe Val Cys Ala Ser Trp Ala Arg Arg Gly Phe Cys Asp

260 265 270

Ala Arg Arg Arg Leu Met Lys Arg Leu Cys Pro Ser Ser Cys Asp Phe

275 280 285

Cys Tyr Glu Phe Pro Phe Pro Thr Val Ala Thr Thr Pro Pro Pro Pro

290 295 300

Arg Thr Lys Thr Arg Leu Val Pro Glu Gly Arg Asn Val Thr Phe Arg

305 310 315 320

Cys Gly Gln Lys Ile Leu His Lys Lys Gly Lys Val Tyr Trp Tyr Lys

325 330 335

Asp Gln Glu Pro Leu Glu Phe Ser Tyr Pro Gly Tyr Leu Ala Leu Gly

340 345 350

Glu Ala His Leu Ser Ile Ile Ala Asn Ala Val Asn Glu Gly Thr Tyr

355 360 365

Thr Cys Val Val Arg Arg Gln Gln Arg Val Leu Thr Thr Tyr Ser Trp

370 375 380

Arg Val Arg Val Arg Gly

385 390

<210> 320

<211> 312

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-23 mature

<400> 320

Tyr Thr Leu Thr Pro Ala Arg Leu Arg Trp Asp His Phe Asn Leu Thr

1 5 10 15

Tyr Arg Ile Leu Ser Phe Pro Arg Asn Leu Leu Ser Pro Arg Glu Thr

20 25 30

Arg Arg Ala Leu Ala Ala Ala Phe Arg Met Trp Ser Asp Val Ser Pro

35 40 45

Phe Ser Phe Arg Glu Val Ala Pro Glu Gln Pro Ser Asp Leu Arg Ile

50 55 60

Gly Phe Tyr Pro Ile Asn His Thr Asp Cys Leu Val Ser Ala Leu His
65 70 75 80
His Cys Phe Asp Gly Pro Thr Gly Glu Leu Ala His Ala Phe Phe Pro
85 90 95

Pro His Gly Gly Ile His Phe Asp Asp Ser Glu Tyr Trp Val Leu Gly
100 105 110
Pro Thr Arg Tyr Ser Trp Lys Lys Gly Val Trp Leu Thr Asp Leu Val
115 120 125
His Val Ala Ala His Glu Ile Gly His Ala Leu Gly Leu Met His Ser
130 135 140
Gln His Gly Arg Ala Leu Met His Leu Asn Ala Thr Leu Arg Gly Trp
145 150 155 160

Lys Ala Leu Ser Gln Asp Glu Leu Trp Gly Leu His Arg Leu Tyr Gly
165 170 175
Cys Leu Asp Arg Leu Phe Val Cys Ala Ser Trp Ala Arg Arg Gly Phe
180 185 190
Cys Asp Ala Arg Arg Arg Leu Met Lys Arg Leu Cys Pro Ser Ser Cys
195 200 205
Asp Phe Cys Tyr Glu Phe Pro Phe Pro Thr Val Ala Thr Thr Pro Pro
210 215 220

Pro Pro Arg Thr Lys Thr Arg Leu Val Pro Glu Gly Arg Asn Val Thr
225 230 235 240
Phe Arg Cys Gly Gln Lys Ile Leu His Lys Lys Gly Lys Val Tyr Trp
245 250 255
Tyr Lys Asp Gln Glu Pro Leu Glu Phe Ser Tyr Pro Gly Tyr Leu Ala
260 265 270
Leu Gly Glu Ala His Leu Ser Ile Ile Ala Asn Ala Val Asn Glu Gly
275 280 285

Thr Tyr Thr Cys Val Val Arg Arg Gln Gln Arg Val Leu Thr Thr Tyr
290 295 300
Ser Trp Arg Val Arg Val Arg Gly

305 310

<210> 321

<211> 1647

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-27

<400> 321

gcttcagctg aagaaagaga ggaatgaagc gccttctgct tctgtttttg ttctttataa 60

cattttcttc tgcatttccc ttagtccgga tgacggaaaa tgaagaaaat atgcaactgg 120

ctcaggcata tctcaaccag ttctactctc ttgaaataga agggaatcat cttgttcaaa 180

gcaagaatag gagtctcata gatgacaaaa ttcgggaaat gcaagcattt tttggattga 240

cagtgactgg aaaactggac tcaaacaccc ttgagatcat gaagacaccc aggtgtgggg 300

tgcctgatgt gggccagtat ggctacaccc tccctgggtg gagaaaatac aacctcacct 360

acagaataat aaactatact ccggatatgg cacgagctgc tgtggatgag gctatccaag 420

aaggtttaga agtgtggagc aaagtcactc cactaaaatt caccaagatt tcaaagggga 480

ttgcagacat catgattgcc tttaggactc gagtccatgg tcggtgtcct cgctattttg 540

atggtccctt gggagtgctt ggccatgcct ttcctcctgg tccgggtctg ggtggtgaca 600

ctcattttga tgaggatgaa aactggacca aggatggagc aggattcaac ttgtttcttg 660

tggctgctca tgaatttggt catgcactgg ggctctctca ctccaatgat caaacagcct 720

tgatgttccc aaattatgtc tccctggatc ccagaaaata cccactttct caggatgata 780

tcaatggaat ccagtccatc tatggaggtc tgcctaagga acctgctaag ccaaaggaac 840

ccactatacc ccatgcctgt gaccctgact tgacttttga cgctatcaca actttccgca 900

gagaagtaat gttctttaaa ggcaggcacc tatggaggat ctattatgat atcacggatg 960

ttgagtttga attaattgct tcattctggc catctctgcc agctgatctg caagctgcat 1020

acgagaaccc cagagataag attctggttt ttaaagatga aaacttctgg atgatcagag 1080

gatatgctgt cttgccagat tatcccaaat ccatccatac attaggtttt ccaggacgtg 1140

tgaagaaaat agatgcagcc gtctgtgata agaccacaag aaaaacctac ttctttgtgg 1200

gcatttggtg ctggaggttt gatgaaatga cccaaaccat ggacaaaggg ttcccgcaga 1260

gagtggtaaa acactttcct ggaatcagta tccgtgttga tgctgctttc cagtacaaag 1320

gattcttctt tttcagccgt ggatcaaagc aatttgaata cgacattaag acaaagaata 1380

ttacccgaat catgagaact aatacttggt ttcaatgcaa agaaccaaag aactcctcat 1440

ttggttttga tatcaacaag gaaaaagcac attcaggagg cataaagata ttgtatcata 1500

agagtttaag cttgtttatt tttggtattg ttcatttgct gaaaaacact tctatttatc 1560

aataaattca tagacctaaa ataaacctca acaggtcttt taatataaat tctgcttcaa 1620

aatagaataa aaccattctt taacaac 1647

<210> 322

<211> 513

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-27 precursor

<400> 322

Met Lys Arg Leu Leu Leu Leu Phe Leu Phe Phe Ile Thr Phe Ser Ser

1 5 10 15

Ala Phe Pro Leu Val Arg Met Met Glu Asn Glu Glu Asn Val Gln Leu

20 25 30

Ala Gln Ala Tyr Leu Asn Gln Phe Tyr Ser Leu Glu Ile Glu Gly Asn

35 40 45

His Leu Val Gln Ser Lys Asn Arg Ser Leu Ile Asp Asp Lys Ile Arg

50 55 60

Glu Met Gln Ala Phe Phe Gly Leu Thr Val Thr Gly Lys Leu Asp Ser

65 70 75 80

Asn Thr Leu Glu Ile Met Lys Thr Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val

85 90 95

Gly Gln Tyr Gly Tyr Thr Leu Pro Gly Trp Arg Lys Tyr Asn Leu Thr

100 105 110

Tyr Arg Ile Ile Asn Tyr Thr Pro Asp Met Ala Arg Ala Ala Val Asp

115 120 125

Glu Ala Ile Gln Glu Gly Leu Glu Val Trp Ser Lys Val Thr Pro Leu

130 135 140

Lys Phe Thr Lys Ile Ser Lys Gly Ile Ala Asp Ile Met Ile Ala Phe

145 150 155 160

Arg Thr Arg Val His Gly Arg Cys Pro Arg Tyr Phe Asp Gly Pro Leu

165 170 175

Gly Val Leu Gly His Ala Phe Pro Pro Gly Pro Gly Leu Gly Gly Asp

180 185 190

Thr His Phe Asp Glu Asp Glu Asn Trp Thr Lys Asp Gly Ala Gly Phe

195 200 205

Asn Leu Phe Leu Val Ala Ala His Glu Phe Gly His Ala Leu Gly Leu

210 215 220

Ser His Ser Asn Asp Gln Thr Ala Leu Met Phe Pro Asn Tyr Val Ser

225 230 235 240

Leu Asp Pro Arg Lys Tyr Pro Leu Ser Gln Asp Asp Ile Asn Gly Ile

245 250 255

Gln Ser Ile Tyr Gly Gly Leu Pro Lys Glu Pro Ala Lys Pro Lys Glu

260 265 270

Pro Thr Ile Pro His Ala Cys Asp Pro Asp Leu Thr Phe Asp Ala Ile

275 280 285

Thr Thr Phe Arg Arg Glu Val Met Phe Phe Lys Gly Arg His Leu Trp

290 295 300

Arg Ile Tyr Tyr Asp Ile Thr Asp Val Glu Phe Glu Leu Ile Ala Ser

305 310 315 320

Phe Trp Pro Ser Leu Pro Ala Asp Leu Gln Ala Ala Tyr Glu Asn Pro

325 330 335

Arg Asp Lys Ile Leu Val Phe Lys Asp Glu Asn Phe Trp Met Ile Arg

340 345 350

Gly Tyr Ala Val Leu Pro Asp Tyr Pro Lys Ser Ile His Thr Leu Gly

355 360 365

Phe Pro Gly Arg Val Lys Lys Ile Asp Ala Ala Val Cys Asp Lys Thr

370 375 380

Thr Arg Lys Thr Tyr Phe Phe Val Gly Ile Trp Cys Trp Arg Phe Asp

385 390 395 400

Glu Met Thr Gln Thr Met Asp Lys Gly Phe Pro Gln Arg Val Val Lys

405 410 415

His Phe Pro Gly Ile Ser Ile Arg Val Asp Ala Ala Phe Gln Tyr Lys
420 425 430
Gly Phe Phe Phe Phe Ser Arg Gly Ser Lys Gln Phe Glu Tyr Asp Ile

435 440 445
Lys Thr Lys Asn Ile Thr Arg Ile Met Arg Thr Asn Thr Trp Phe Gln
450 455 460
Cys Lys Glu Pro Lys Asn Ser Ser Phe Gly Phe Asp Ile Asn Lys Glu
465 470 475 480
Lys Ala His Ser Gly Gly Ile Lys Ile Leu Tyr His Lys Ser Leu Ser
485 490 495
Leu Phe Ile Phe Gly Ile Val His Leu Leu Lys Asn Thr Ser Ile Tyr

500 505 510
Gln

<210> 323
<211> 415
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<223> MMP-27 mature
<400> 323
Tyr Gly Tyr Thr Leu Pro Gly Trp Arg Lys Tyr Asn Leu Thr Tyr Arg
1 5 10 15
Ile Ile Asn Tyr Thr Pro Asp Met Ala Arg Ala Ala Val Asp Glu Ala
20 25 30
Ile Gln Glu Gly Leu Glu Val Trp Ser Lys Val Thr Pro Leu Lys Phe
35 40 45

Thr Lys Ile Ser Lys Gly Ile Ala Asp Ile Met Ile Ala Phe Arg Thr
50 55 60
Arg Val His Gly Arg Cys Pro Arg Tyr Phe Asp Gly Pro Leu Gly Val
65 70 75 80
Leu Gly His Ala Phe Pro Pro Gly Pro Gly Leu Gly Gly Asp Thr His

85 90 95

Phe Asp Glu Asp Glu Asn Trp Thr Lys Asp Gly Ala Gly Phe Asn Leu

100 105 110

Phe Leu Val Ala Ala His Glu Phe Gly His Ala Leu Gly Leu Ser His

115 120 125

Ser Asn Asp Gln Thr Ala Leu Met Phe Pro Asn Tyr Val Ser Leu Asp

130 135 140

Pro Arg Lys Tyr Pro Leu Ser Gln Asp Asp Ile Asn Gly Ile Gln Ser

145 150 155 160

Ile Tyr Gly Gly Leu Pro Lys Glu Pro Ala Lys Pro Lys Glu Pro Thr

165 170 175

Ile Pro His Ala Cys Asp Pro Asp Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr

180 185 190

Phe Arg Arg Glu Val Met Phe Phe Lys Gly Arg His Leu Trp Arg Ile

195 200 205

Tyr Tyr Asp Ile Thr Asp Val Glu Phe Glu Leu Ile Ala Ser Phe Trp

210 215 220

Pro Ser Leu Pro Ala Asp Leu Gln Ala Ala Tyr Glu Asn Pro Arg Asp

225 230 235 240

Lys Ile Leu Val Phe Lys Asp Glu Asn Phe Trp Met Ile Arg Gly Tyr

245 250 255

Ala Val Leu Pro Asp Tyr Pro Lys Ser Ile His Thr Leu Gly Phe Pro

260 265 270

Gly Arg Val Lys Lys Ile Asp Ala Ala Val Cys Asp Lys Thr Thr Arg

275 280 285

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Gly Ile Trp Cys Trp Arg Phe Asp Glu Met

290 295 300

Thr Gln Thr Met Asp Lys Gly Phe Pro Gln Arg Val Val Lys His Phe

305 310 315 320

Pro Gly Ile Ser Ile Arg Val Asp Ala Ala Phe Gln Tyr Lys Gly Phe

325 330 335

Phe Phe Phe Ser Arg Gly Ser Lys Gln Phe Glu Tyr Asp Ile Lys Thr
340 345 350
Lys Asn Ile Thr Arg Ile Met Arg Thr Asn Thr Trp Phe Gln Cys Lys
355 360 365

Glu Pro Lys Asn Ser Ser Phe Gly Phe Asp Ile Asn Lys Glu Lys Ala
370 375 380
His Ser Gly Gly Ile Lys Ile Leu Tyr His Lys Ser Leu Ser Leu Phe
385 390 395 400
Ile Phe Gly Ile Val His Leu Leu Lys Asn Thr Ser Ile Tyr Gln
405 410 415

<210> 324

<211> 2480

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-28

<400> 324

tccctcggtc cccggggccg gcggacccgc gggcaggcac tgcccgggct ggacgacgtc 60

tggccggctc ccggcgaagg gcagcggagg agcggcccag agcgcgcagc tagggcactg 120

gcgaaacccc gggacagtcc ctctccgtgc gggggcggcg cagagcagtc ccatccccgg 180

ggtcccgggc gcggctgact gccggctggt tccctgcgcg cagtagctcc ccgagccggg 240

ctgcaccgga ggcggcgaga tggtcgcgcg cgtcggcctc ctgctgcgcg ccctgcagct 300

gctactgtgg ggccacctgg acgcccagcc cgcggagcgc ggaggccagg agctgcgcaa 360

ggaggcggag gcattcctag agaagtacgg atacctcaat gaacaggtcc ccaaagctcc 420

cacctccact cgattcagcg atgccatcag agcgtttcag tgggtgtccc agctacctgt 480

cagcggcgtg ttggaccgcg ccaccctgcg ccagatgact cgtccccgct gcggggttac 540

agataccaac agttatgcgg cctgggctga gaggatcagt gacttgtttg ctagacaccg 600

gaccaaaatg aggcgtaaga aacgctttgc aaagcaaggt aacaaatggt acaagcagca 660

cctctcctac cgcctggtga actggcctga gcatctgccg gagccggcag ttcggggcgc 720

cgtgcgcgcc gccttccagt tgtggagcaa cgtctcagcg ctggagttct gggaggcccc 780

agccacaggc cccgctgaca tccggctcac cttcttccaa ggggaccaca acgatgggct 840

gggcaatgcc tttgatggcc caggggcgc cctggcgcac gccttcctgc cccgccgcgg 900

cgaagcgcac ttcgaccaag atgagcgctg gtccctgagc cgccgccgcg ggcgcaacct 960

gttcgtggtg ctggcgcacg agatcggtca cacgcttggc ctcacccact cgcccgcgcc 1020

gcgcgcgctc atggcgccct actacaagag gctgggccgc gacgcgctgc tcagctggga 1080

cgacgtgctg gccgtgcaga gcctgtatgg gaagccccta gggggctcag tggccgtcca 1140

gctcccagga aagctgttca ctgactttga gacctgggac tcctacagcc cccaaggaag 1200

gcgccctgaa acgcagggcc ctaaatactg ccactcttcc ttcgatgcca tcactgtaga 1260

caggcaacag caactgtaca tttttaaagg gagccatttc tgggaggtgg cagctgatgg 1320

caacgtctca gagccccgtc cactgcagga aagatgggtc gggctgcccc ccaacattga 1380

ggctgcggca gtgtcattga atgatggaga tttctacttc ttcaaagggg gtcgatgctg 1440

gaggttccgg ggccccaagc cagtgtgggg tctcccacag ctgtgccggg caggggcct 1500

gccccgccat cctgacgccg ccctcttctt ccctcctctg cgccgcctca tcctcttcaa 1560

gggtgcccgc tactacgtgc tggcccgagg gggactgcaa gtggagccct actacccccg 1620

aagtctgcag gactggggag gcatccctga ggaggtcagc ggcgccctgc cgaggcccga 1680

tggctccatc atcttcttcc gagatgaccg ctactggcgc ctcgaccagg ccaaactgca 1740

ggcaaccacc tcgggccgct gggccaccga gctgccctgg atgggctgct ggcatgccaa 1800

ctcggggagc gccctgttct gaaggcacct cctcacctca gaaactggtg gtgctctcag 1860

ggcaaaatca tgttccccac ccccggggca gaacccctct tagaagcctc tgagtccctc 1920

tgcagaagac cgggcagcaa agcctccatc tggaagtctg tctgcctttg ttccttgaag 1980

aatgcagcat tgtctttgtc tgtccccacc acatggaggt gggggtggga tcaatcttag 2040

gaaaagcaaa aaagggtccc agatcccttg gccctttcct ccgaggactt ctatcctccc 2100

caggcctttg tttcttcggc taaaggtaca gttcctttca agaggtaaca gcactgggat 2160

ccaagcaggg ggatgaaaaa ctcagcagag aaattcgaga ccattttgca agactgtgcc 2220

cttctcctca ggacccccctg gctcagttct tgaaaaacgg tgtcatattt agtcagaggc 2280

cccaccccca ggaagcatgg atggggatga aggcacaggc gtctccaacc tcagaggccc 2340

tttgtggggt caggacacag agtgggaggg agactgatgc aggcctacca gtccctggct 2400

ttttgtctgg ggctggaata aagaggtgcc ttcagctggt gggccgagag gcaggaagca 2460

gccttaaaaa aaaaaaaaaa 2480

<210> 325

<211> 520

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-28 precursor

<400> 325

Met Val Ala Arg Val Gly Leu Leu Leu Arg Ala Leu Gln Leu Leu Leu
1 5 10 15

Trp Gly His Leu Asp Ala Gln Pro Ala Glu Arg Gly Gly Gln Glu Leu
20 25 30

Arg Lys Glu Ala Glu Ala Phe Leu Glu Lys Tyr Gly Tyr Leu Asn Glu
35 40 45

Gln Val Pro Lys Ala Pro Thr Ser Thr Arg Phe Ser Asp Ala Ile Arg
50 55 60

Ala Phe Gln Trp Val Ser Gln Leu Pro Val Ser Gly Val Leu Asp Arg
65 70 75 80

Ala Thr Leu Arg Gln Met Thr Arg Pro Arg Cys Gly Val Thr Asp Thr
85 90 95

Asn Ser Tyr Ala Ala Trp Ala Glu Arg Ile Ser Asp Leu Phe Ala Arg
100 105 110

His Arg Thr Lys Met Arg Arg Lys Lys Arg Phe Ala Lys Gln Gly Asn
115 120 125

Lys Trp Tyr Lys Gln His Leu Ser Tyr Arg Leu Val Asn Trp Pro Glu
130 135 140

His Leu Pro Glu Pro Ala Val Arg Gly Ala Val Arg Ala Ala Phe Gln
145 150 155 160

Leu Trp Ser Asn Val Ser Ala Leu Glu Phe Trp Glu Ala Pro Ala Thr
165 170 175

Gly Pro Ala Asp Ile Arg Leu Thr Phe Phe Gln Gly Asp His Asn Asp
180 185 190

Gly Leu Gly Asn Ala Phe Asp Gly Pro Gly Gly Ala Leu Ala His Ala
195 200 205

Phe Leu Pro Arg Arg Gly Glu Ala His Phe Asp Gln Asp Glu Arg Trp
210 215 220

Ser Leu Ser Arg Arg Arg Gly Arg Asn Leu Phe Val Val Leu Ala His

225 230 235 240

Glu Ile Gly His Thr Leu Gly Leu Thr His Ser Pro Ala Pro Arg Ala
245 250 255
Leu Met Ala Pro Tyr Tyr Lys Arg Leu Gly Arg Asp Ala Leu Leu Ser
260 265 270
Trp Asp Asp Val Leu Ala Val Gln Ser Leu Tyr Gly Lys Pro Leu Gly
275 280 285
Gly Ser Val Ala Val Gln Leu Pro Gly Lys Leu Phe Thr Asp Phe Glu
290 295 300

Thr Trp Asp Ser Tyr Ser Pro Gln Gly Arg Arg Pro Glu Thr Gln Gly
305 310 315 320
Pro Lys Tyr Cys His Ser Ser Phe Asp Ala Ile Thr Val Asp Arg Gln
325 330 335
Gln Gln Leu Tyr Ile Phe Lys Gly Ser His Phe Trp Glu Val Ala Ala
340 345 350
Asp Gly Asn Val Ser Glu Pro Arg Pro Leu Gln Glu Arg Trp Val Gly
355 360 365

Leu Pro Pro Asn Ile Glu Ala Ala Ala Val Ser Leu Asn Asp Gly Asp
370 375 380
Phe Tyr Phe Phe Lys Gly Gly Arg Cys Trp Arg Phe Arg Gly Pro Lys
385 390 395 400
Pro Val Trp Gly Leu Pro Gln Leu Cys Arg Ala Gly Gly Leu Pro Arg
405 410 415
His Pro Asp Ala Ala Leu Phe Phe Pro Pro Leu Arg Arg Leu Ile Leu
420 425 430

Phe Lys Gly Ala Arg Tyr Tyr Val Leu Ala Arg Gly Gly Leu Gln Val
435 440 445
Glu Pro Tyr Tyr Pro Arg Ser Leu Gln Asp Trp Gly Gly Ile Pro Glu
450 455 460
Glu Val Ser Gly Ala Leu Pro Arg Pro Asp Gly Ser Ile Ile Phe Phe
465 470 475 480

Arg Asp Asp Arg Tyr Trp Arg Leu Asp Gln Ala Lys Leu Gln Ala Thr
485 490 495

Thr Ser Gly Arg Trp Ala Thr Glu Leu Pro Trp Met Gly Cys Trp His
500 505 510

Ala Asn Ser Gly Ser Ala Leu Phe
515 520

<210> 326

<211> 398

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> MMP-28 mature

<400> 326

Phe Ala Lys Gln Gly Asn Lys Trp Tyr Lys Gln His Leu Ser Tyr Arg
1 5 10 15

Leu Val Asn Trp Pro Glu His Leu Pro Glu Pro Ala Val Arg Gly Ala
20 25 30

Val Arg Ala Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Ser Ala Leu Glu Phe
35 40 45

Trp Glu Ala Pro Ala Thr Gly Pro Ala Asp Ile Arg Leu Thr Phe Phe
50 55 60

Gln Gly Asp His Asn Asp Gly Leu Gly Asn Ala Phe Asp Gly Pro Gly
65 70 75 80

Gly Ala Leu Ala His Ala Phe Leu Pro Arg Arg Gly Glu Ala His Phe
85 90 95

Asp Gln Asp Glu Arg Trp Ser Leu Ser Arg Arg Arg Gly Arg Asn Leu
100 105 110

Phe Val Val Leu Ala His Glu Ile Gly His Thr Leu Gly Leu Thr His
115 120 125

Ser Pro Ala Pro Arg Ala Leu Met Ala Pro Tyr Tyr Lys Arg Leu Gly
130 135 140

Arg Asp Ala Leu Leu Ser Trp Asp Asp Val Leu Ala Val Gln Ser Leu

145 150 155 160

Tyr Gly Lys Pro Leu Gly Gly Ser Val Ala Val Gln Leu Pro Gly Lys
165 170 175
Leu Phe Thr Asp Phe Glu Thr Trp Asp Ser Tyr Ser Pro Gln Gly Arg
180 185 190
Arg Pro Glu Thr Gln Gly Pro Lys Tyr Cys His Ser Ser Phe Asp Ala
195 200 205
Ile Thr Val Asp Arg Gln Gln Gln Leu Tyr Ile Phe Lys Gly Ser His
210 215 220

Phe Trp Glu Val Ala Ala Asp Gly Asn Val Ser Glu Pro Arg Pro Leu
225 230 235 240
Gln Glu Arg Trp Val Gly Leu Pro Pro Asn Ile Glu Ala Ala Ala Val
245 250 255
Ser Leu Asn Asp Gly Asp Phe Tyr Phe Phe Lys Gly Gly Arg Cys Trp
260 265 270
Arg Phe Arg Gly Pro Lys Pro Val Trp Gly Leu Pro Gln Leu Cys Arg
275 280 285

Ala Gly Gly Leu Pro Arg His Pro Asp Ala Ala Leu Phe Phe Pro Pro
290 295 300
Leu Arg Arg Leu Ile Leu Phe Lys Gly Ala Arg Tyr Tyr Val Leu Ala
305 310 315 320
Arg Gly Gly Leu Gln Val Glu Pro Tyr Tyr Pro Arg Ser Leu Gln Asp
325 330 335
Trp Gly Gly Ile Pro Glu Glu Val Ser Gly Ala Leu Pro Arg Pro Asp
340 345 350

Gly Ser Ile Ile Phe Phe Arg Asp Asp Arg Tyr Trp Arg Leu Asp Gln
355 360 365
Ala Lys Leu Gln Ala Thr Thr Ser Gly Arg Trp Ala Thr Glu Leu Pro
370 375 380
Trp Met Gly Cys Trp His Ala Asn Ser Gly Ser Ala Leu Phe
385 390 395

<210> 327

<211> 450

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Mature MMP-1 with prodomain

<400> 327

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 328

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant L95K

<400> 328

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Lys Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 329

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant L95I

<400> 329

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Ile Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 330

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D105E

<400> 330

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Glu Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

```
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145                 150                 155                 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
                165                 170                 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
            180                 185                 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
        195                 200                 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

    210                 215                 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225                 230                 235                 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
                245                 250                 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
            260                 265                 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

        275                 280                 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
    290                 295                 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305                 310                 315                 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
                325                 330                 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

            340                 345                 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
        355                 360                 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
    370                 375                 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
```

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 331

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D105R

<400> 331

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Arg Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 332

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D105N

<400> 332

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asn Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 333

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D105T

<400> 333

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Thr Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 334

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D105S

<400> 334

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Ser Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 335

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D105G

<400> 335

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Gly Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 336

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D105F

<400> 336

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Phe Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 337

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D105W

<400> 337

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Trp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 338

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D105I

<400> 338

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Ile Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 339

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D105L

<400> 339

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Leu Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 340

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D105A

<400> 340

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Ala Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 341

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant R150D

<400> 341

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

        35                  40                  45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
    50                  55                  60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65                  70                  75                  80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
                85                  90                  95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

            100                 105                 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
        115                 120                 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
    130                 135                 140
Val Arg Gly Asp His Asp Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145                 150                 155                 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

                165                 170                 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
            180                 185                 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
        195                 200                 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
```

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 342

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant R150H

<400> 342

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His His Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 343

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant R150I

<400> 343

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Ile Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 344

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant R150V

<400> 344

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Val Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445
Lys Asn
450

<210> 345
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant R150P
<400> 345
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Pro Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 346
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant D151G
<400> 346
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Gly Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 347
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant F155L
<400> 347
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Leu Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 348
<211> 450
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant F155A
<400> 348
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Ala Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 349

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D156H

<400> 349

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe His Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 350
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant D156K
<400> 350
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Lys Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 351
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant D156R
<400> 351
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Arg Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 352

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D156T

<400> 352

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Thr Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445
Lys Asn
450
<210> 353
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant D156M
<400> 353
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Met Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 354

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D156W

<400> 354

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Trp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 355
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant D156V

<400> 355

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Val Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 356
<211> 450
<212
> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D156L

<400> 356

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Leu Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445
Lys Asn
450
<210> 357

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D156A

<400> 357

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

        35                  40                  45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
    50                  55                  60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65                  70                  75                  80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
                85                  90                  95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

            100                 105                 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
        115                 120                 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
    130                 135                 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Ala Gly Pro Gly Gly
145                 150                 155                 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

                165                 170                 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
            180                 185                 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
        195                 200                 205
```

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn

450

<210> 358

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant G159C

<400> 358

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Cys Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190

```
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
        195                 200                 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

    210                 215                 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225                 230                 235                 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
                245                 250                 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
            260                 265                 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

        275                 280                 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
    290                 295                 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305                 310                 315                 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
                325                 330                 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

            340                 345                 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
        355                 360                 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
    370                 375                 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385                 390                 395                 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

                405                 410                 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
            420                 425                 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
```

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 359

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant G159T

<400> 359

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Thr Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

```
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
            180                 185                 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

        195                 200                 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
    210                 215                 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225                 230                 235                 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
                245                 250                 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

            260                 265                 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
        275                 280                 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
    290                 295                 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305                 310                 315                 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

                325                 330                 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
            340                 345                 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
        355                 360                 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
    370                 375                 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385                 390                 395                 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
                405                 410                 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
```

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 360

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant G159M

<400> 360

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Met Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 361

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant G159W

<400> 361

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Trp Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 362

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant G159I

<400> 362

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

```
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
    130                 135                 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Ile Gly

145                 150                 155                 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
                165                 170                 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
            180                 185                 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
        195                 200                 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

    210                 215                 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225                 230                 235                 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
                245                 250                 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
            260                 265                 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

        275                 280                 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
    290                 295                 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305                 310                 315                 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
                325                 330                 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

            340                 345                 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
        355                 360                 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
```

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 363

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant G159V

<400> 363

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

```
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
        115                 120                 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

    130                 135                 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Val Gly
145                 150                 155                 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
                165                 170                 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
            180                 185                 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

        195                 200                 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
    210                 215                 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225                 230                 235                 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
                245                 250                 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

            260                 265                 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
        275                 280                 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
    290                 295                 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305                 310                 315                 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

                325                 330                 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
            340                 345                 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
```

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 364

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant G159L

<400> 364

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Leu Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 365

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant A176F

<400> 365

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Phe

165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 366

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant A176W

<400> 366

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

```
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65                  70                  75                  80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

                85                  90                  95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
            100                 105                 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
        115                 120                 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
    130                 135                 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145                 150                 155                 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Trp
                165                 170                 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
            180                 185                 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
        195                 200                 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

    210                 215                 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225                 230                 235                 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
                245                 250                 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
            260                 265                 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

        275                 280                 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
    290                 295                 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
```

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 367

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D179C

<400> 367

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Cys Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 368

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D179N

<400> 368

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asn Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 369

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D179V

<400> 369

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175
His Phe Val Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 370

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant E180D

<400> 370

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

20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Asp Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 371

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant E180R

<400> 371

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Arg Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 372

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant E180N

<400> 372

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Asn Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 373

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant E180T

<400> 373

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Thr Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 374

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant E180Y

<400> 374

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Tyr Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 375

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant E180S

<400> 375

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Ser Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 376
<211> 450
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant E180G
<400> 376
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Gly Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445
Lys Asn
450

<210> 377
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant E180F
<400> 377
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Phe Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 378
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant D181K
<400> 378
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Lys Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 379

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D181C

<400> 379

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Cys Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 380
<211> 450
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant D181T
<400> 380
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Thr Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445
Lys Asn
450

<210> 381
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant D181G
<400> 381
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Gly Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 382
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant D181L
<400> 382
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Leu Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 383
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant E182Q
<400> 383
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Gln Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 384
<211> 450
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant E182T
<400> 384
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Tyr Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445
Lys Asn
450
<210> 385
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant E182G
<400> 385
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Gly Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 386
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant E182M

<400> 386

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Met Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 387
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant T185D

<400> 387

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Asp Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 388
<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant T185E

<400> 388

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Glu Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445
Lys Asn

450

<210> 389

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant T185H

<400> 389

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp His Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 390

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant T185R

<400> 390

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Arg Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 391

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant T185Q

<400> 391

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Gln Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 392

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant T185Y

<400> 392

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Tyr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 393

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant T185G

<400> 393

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Gly Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 394

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant T185V

<400> 394

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

```
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
        115                 120                 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
    130                 135                 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145                 150                 155                 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
                165                 170                 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
            180                 185                 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
        195                 200                 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

    210                 215                 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225                 230                 235                 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
                245                 250                 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
            260                 265                 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

        275                 280                 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
    290                 295                 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305                 310                 315                 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
                325                 330                 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

            340                 345                 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
```

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 395

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant T185A

<400> 395

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Ala Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 396

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant N187H

<400> 396

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn His Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 397

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant N187K

<400> 397

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Lys Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 398

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant N187R

<400> 398

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Arg Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 399

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant N187C

<400> 399

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Cys Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 400

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant N187G

<400> 400

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Gly Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 401

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant N187F

<400> 401

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

35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Phe Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 402

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant N187M

<400> 402

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Met Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 403

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant N187W

<400> 403

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Trp Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 404

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant N187I

<400> 404

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Ile Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 405

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant N187A

<400> 405

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Ala Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 406

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant R195D

<400> 406

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Asp Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 407
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant R195C
<400> 407

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

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Cys Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 408

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant R195Q

<400> 408

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

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Gln Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445
Lys Asn
450

<210> 409
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant R195G
<400> 409
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Gly Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 410
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant R195W
<400> 410

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

20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Trp Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 411

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant R195V

<400> 411

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Val Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 412
<211> 450
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant R195L
<400> 412
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Leu Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445
Lys Asn
450

<210> 413
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant R195A
<400> 413
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Ala Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 414
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant A198G
<400> 414
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Gly His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 415
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant A198M
<400> 415
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Met His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 416
<211> 450
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant A198L
<400> 416
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Leu His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445
Lys Asn
450

<210> 417
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant G206S

<400> 417

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Ser Leu Ser
195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 418
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant G206A

<400> 418

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Ala Leu Ser
195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 419
<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant S210V

<400> 419

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

```
His Val Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
    210                 215                 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225                 230                 235                 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
                245                 250                 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

            260                 265                 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
        275                 280                 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
    290                 295                 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305                 310                 315                 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

                325                 330                 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
            340                 345                 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
        355                 360                 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
    370                 375                 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385                 390                 395                 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
                405                 410                 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
            420                 425                 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
        435                 440                 445
Lys Asn
    450
```

<210> 420

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant S210A

<400> 420

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

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

245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 421

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant Y218S

<400> 421

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

```
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
            180                 185                 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
        195                 200                 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Ser Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
    210                 215                 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225                 230                 235                 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
                245                 250                 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
            260                 265                 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
        275                 280                 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

    290                 295                 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305                 310                 315                 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
                325                 330                 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
            340                 345                 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

        355                 360                 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
    370                 375                 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385                 390                 395                 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
                405                 410                 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
```

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 422

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant F223E

<400> 422

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Glu Ser

210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 423

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant F223K

<400> 423

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Lys Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 424

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant F223C

<400> 424

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Cys Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 425

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant F223S

<400> 425

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Ser Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 426

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant F223G

<400> 426

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Gly Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 427

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant F223M

<400> 427

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Met Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 428

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant F223A

<400> 428

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Ala Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 429

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant V227D

<400> 429

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Asp Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 430

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant V227E

<400> 430

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220
Gly Asp Glu Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 431

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant V227H

<400> 431

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp His Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 432

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant V227R

<400> 432

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Arg Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 433

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant V227C

<400> 433

```
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
 1               5                  10                  15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
            20                  25                  30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

        35                  40                  45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
    50                  55                  60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65                  70                  75                  80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
                85                  90                  95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

            100                 105                 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
        115                 120                 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
    130                 135                 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145                 150                 155                 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

                165                 170                 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
            180                 185                 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
        195                 200                 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
    210                 215                 220

Gly Asp Cys Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
```

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 434

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant V227Q

<400> 434

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Gln Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 435

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant V227S

<400> 435

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Ser Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 436

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant V227G

<400> 436

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Gly Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 437

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant V227W

<400> 437

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Trp Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 438

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant V227L

<400> 438

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Leu Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 439

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant Q228P

<400> 439

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Pro Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 440

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant L229T

<400> 440

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

```
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

        115                 120                 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

    130                 135                 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145                 150                 155                 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

                165                 170                 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

            180                 185                 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

        195                 200                 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

    210                 215                 220

Gly Asp Val Gln Thr Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225                 230                 235                 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

                245                 250                 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

            260                 265                 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

        275                 280                 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

    290                 295                 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305                 310                 315                 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

                325                 330                 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

            340                 345                 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
```

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 441

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant L229I

<400> 441

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Ile Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 442

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant L229A

<400> 442

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Ala Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 443

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D233E

<400> 443

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Glu Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 444

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant I234E

<400> 444

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Glu Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 445

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant I234Q

<400> 445

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Gln Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 446

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant I234T

<400> 446

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Thr Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 447

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant I234A

<400> 447

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ala Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 448

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant I240C

<400> 448

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Cys

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 449

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant I240S

<400> 449

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ser

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 450

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant I240A

<400> 450

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ala

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 451

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant E100R

<400> 451

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Arg Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 452

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant E100N

<400> 452

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Asn Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445
Lys Asn
450

<210> 453
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant E100T
<400> 453
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Thr Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 454
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant E100S
<400> 454
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95
Tyr Arg Ile Ser Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 455
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant E100F
<400> 455
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Phe Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 456
<211> 450
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant E100I
<400> 456
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Ile Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 457

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant E100V

<400> 457

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Val Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 458
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant T103Y
<400> 458

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

20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Tyr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 459
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant S153T
<400> 459
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Thr Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 460

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant G171D

<400> 460

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Asp Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445
Lys Asn
450
<210> 461
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant G171E
<400> 461
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Glu Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 462
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant G171P
<400> 462
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Pro Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 463
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant E190D

<400> 463

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Asp Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 464
<211> 450
<212
> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant E190Y

<400> 464

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Tyr Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445
Lys Asn
450
<210> 465

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant E190G

<400> 465

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

        35                  40                  45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
    50                  55                  60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65                  70                  75                  80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
                85                  90                  95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

            100                 105                 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
        115                 120                 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
    130                 135                 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145                 150                 155                 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

                165                 170                 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Gly Tyr Asn
            180                 185                 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
        195                 200                 205
```

```
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
    210                 215                 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225                 230                 235                 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
                245                 250                 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
            260                 265                 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
        275                 280                 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

    290                 295                 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305                 310                 315                 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
                325                 330                 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
            340                 345                 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

        355                 360                 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
    370                 375                 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385                 390                 395                 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
                405                 410                 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

            420                 425                 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
        435                 440                 445
Lys Asn
```

450

<210> 466

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant Y191V

<400> 466

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Val Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 467

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant N192D

<400> 467

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asp
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 468

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant N192H

<400> 468

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr His

180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 469

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant N192C

<400> 469

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Cys
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 470

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant N192S

<400> 470

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Ser

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 471

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant H194P

<400> 471

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

```
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
        115                 120                 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

    130                 135                 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145                 150                 155                 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
                165                 170                 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
            180                 185                 190
Leu Pro Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

        195                 200                 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
    210                 215                 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225                 230                 235                 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
                245                 250                 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

            260                 265                 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
        275                 280                 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
    290                 295                 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305                 310                 315                 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

                325                 330                 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
            340                 345                 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
```

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 472

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant L207R

<400> 472

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

```
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
            100                 105                 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

        115                 120                 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
    130                 135                 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145                 150                 155                 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
                165                 170                 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

            180                 185                 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Arg Ser
        195                 200                 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
    210                 215                 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225                 230                 235                 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

                245                 250                 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
            260                 265                 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
        275                 280                 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
    290                 295                 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305                 310                 315                 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
                325                 330                 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
```

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 473

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant L207G

<400> 473

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Gly Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 474

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant L207I

<400> 474

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

```
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65                  70                  75                  80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

                85                  90                  95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
            100                 105                 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
        115                 120                 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
    130                 135                 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145                 150                 155                 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
                165                 170                 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
            180                 185                 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Ile Ser
        195                 200                 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

    210                 215                 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225                 230                 235                 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
                245                 250                 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
            260                 265                 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

        275                 280                 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
    290                 295                 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
```

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 475

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant L207V

<400> 475

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Val Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 476

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D212H

<400> 476

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr His Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 477

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant D212G

<400> 477

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Gly Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 478

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant A230V

<400> 478

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

20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Val Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 479

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant T84F

<400> 479

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Phe Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 480

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant E85F

<400> 480

```
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
 1               5                  10                  15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
            20                  25                  30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
        35                  40                  45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

    50                  55                  60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65                  70                  75                  80

Phe Val Leu Thr Phe Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
                85                  90                  95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
            100                 105                 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

        115                 120                 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
    130                 135                 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145                 150                 155                 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
                165                 170                 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

            180                 185                 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
        195                 200                 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
```

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 481

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant R98D

<400> 481

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Asp Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 482

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant I99Q

<400> 482

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Gln Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 483

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant P104M

<400> 483

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Met Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445

Lys Asn
450

<210> 484

<211> 450

<212
> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant P104A

<400> 484

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Ala Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445
Lys Asn
450

<210> 485
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant L106C
<400> 485
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Cys Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 486
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant L106S
<400> 486
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Ser Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 487

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant A109H

<400> 487

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg His Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 488
<211> 450
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant D110A
<400> 488
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Ala Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 489

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant V111R

<400> 489

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Arg Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 490
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant D112S
<400> 490
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Ser

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 491
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant A118T
<400> 491
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Thr Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 492
<211> 450
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant S123V
<400> 492
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Val Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445
Lys Asn
450

<210> 493
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant N124D
<400> 493
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asp Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450

<210> 494
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant T126S

<400> 494

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

20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Ser Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 495
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant G147P

<400> 495

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Pro Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg
435 440 445
Lys Asn
450
<210> 496
<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant N152S

<400> 496

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Ser Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445
Lys Asn

450

<210> 497

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant N152A

<400> 497

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Ala Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 498

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant P158K

<400> 498

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Lys Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 499

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant P158N

<400> 499

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Asn Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr
370 375 380
Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 500

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant P158T

<400> 500

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Thr Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445
Lys Asn
450

<210> 501
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MMP-1 variant P158G
<400> 501
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 502

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant P170D

<400> 502

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Asp Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 503

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant P170A

<400> 503

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Ala Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 504

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant F178T

<400> 504

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Thr Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 505

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant F178L

<400> 505

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175
His Leu Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 506

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant R183S

<400> 506

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Ser Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 507

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant R183G

<400> 507

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Gly Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro
245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 508

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant F188V

<400> 508

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30
Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Val Arg Glu Tyr Asn

180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 509

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant R189N

<400> 509

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Asn Glu Tyr Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 510

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant R189Q

<400> 510

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Gln Glu Tyr Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 511

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant R189T

<400> 511

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Thr Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 512

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant A197C

<400> 512

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Cys Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 513

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant S208R

<400> 513

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Arg

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 514

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant S208L

<400> 514

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Leu

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 515

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant T211L

<400> 515

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Leu Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 516

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant I237N

<400> 516

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Asn Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 517

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant I237W

<400> 517

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Trp Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 518

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant I237W

<400> 518

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Leu Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 519

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant I251S

<400> 519

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ser Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 520

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant I251W

<400> 520

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

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

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 521

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant Q254S

<400> 521

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Ser Thr Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 522

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant T255H

<400> 522

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln His Pro

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 523

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant P256C

<400> 523

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Cys

245 250 255

Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 524

<211> 450

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant P256C

<400> 524

```
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
 1               5                  10                  15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
            20                  25                  30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
        35                  40                  45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

    50                  55                  60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65                  70                  75                  80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
                85                  90                  95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
            100                 105                 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

        115                 120                 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
    130                 135                 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145                 150                 155                 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
                165                 170                 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn

            180                 185                 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
        195                 200                 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
    210                 215                 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
```

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Thr Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 525

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant P256C

<400> 525

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Pro Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 526

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MMP-1 variant A258P

<400> 526

Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val

20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190

Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Pro Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 527

<211> 450

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<220>

<223> Pig MMP-1 zymogen

<400> 527

Pro Ala Ala Thr Ser Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Glu Ile Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Lys Asn Tyr Tyr Asn Leu Asn Ser Asp Gly Val Pro Val

20 25 30

Glu Lys Lys Arg Asn Ser Gly Leu Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Gln Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Asn Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Glu

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Pro Gly Asn Pro Arg Trp Glu Asn Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Ser Arg Glu Asp Val Asp

100 105 110

Arg Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Ser Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly

145 150 155 160

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Lys Asn Phe Arg Asp Tyr Asn

180 185 190

Leu Tyr Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Asn Tyr Ile Tyr Thr

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ser Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Pro Ser Glu Asn Pro Val Gln Pro Ser Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Gln Val Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Leu Arg

260 265 270

Gly Glu Leu Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Ser

275 280 285

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln

290 295 300

Val Pro Asn Gly Leu Gln Ala Ala Tyr Glu Ile Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320

Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Arg Gly Gln Asp

325 330 335

Val Leu Tyr Gly Tyr Pro Lys Asp Ile His Arg Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Ser Thr Val Lys Asn Ile Asp Ala Ala Val Phe Glu Glu Asp Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala His Glu Cys Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Gln Ser Met Asp Thr Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala Glu Glu Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly Asn Lys Val Asp Ala Val Phe Gln Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Leu Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Gln Phe Asp Phe Lys Thr

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450

<210> 528

<211> 450

<212

> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<220>

<223> Rabbit MMP-1 zymogen

<400> 528

Phe Pro Ala Ala Ser Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Glu Met Val Gln

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Asn Tyr Tyr Asn Leu Lys Asp Asp Trp Arg Lys Ile

20 25 30

Pro Lys Gln Arg Gly Asn Gly Leu Ala Val Glu Lys Leu Lys Gln Met

35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr

50 55 60

Leu Lys Met Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln

65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Pro Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr

85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Ser Arg Ala Asp Val Asp

100 105 110

Asn Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Lys Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe

130 135 140

Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Glu Gly

145 150 155 160

Gln Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Leu Gly Ile Gly Gly Asp Val

165 170 175

His Phe Asp Glu Asp Asp Arg Trp Thr Lys Asp Phe Arg Asn Tyr Asn

180 185 190

Leu Tyr Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser

195 200 205

His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Asn Tyr Met Phe Ser

210 215 220

Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile

225 230 235 240

Tyr Gly Pro Ser Gln Asn Pro Ser Gln Pro Val Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

Lys Val Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg

260 265 270

Gly Glu Ile Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Ala Asn Pro

275 280 285

Tyr Tyr Ser Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro His

290 295 300

Leu Pro Asn Gly Leu Gln Ala Ala Tyr Glu Val Ala His Arg Asp Glu

305 310 315 320

Ile Leu Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Thr Val Gln Gly Gln Asn

325 330 335

Glu Leu Pro Gly Tyr Pro Lys Asp Ile His Ser Ser Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Arg Ser Val Asn His Ile Asp Ala Ala Val Ser Glu Glu Asp Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Arg Ser Met Asp Ala Gly Tyr Pro Lys Met Ile Glu Tyr Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly Asn Lys Val Asp Ala Val Phe Lys Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr
420 425 430
Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445
Lys Asn
450
<210> 529
<211> 451
<212> PRT
<213> Bos taurus
<220>
<223> Cow MMP-1
<400> 529
Phe Pro Ala Ala Thr Ser Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Glu Thr Val
1 5 10 15
Lys Lys Tyr Leu Glu Asn Tyr Tyr Asn Leu Asn Ser Asn Gly Lys Lys
20 25 30
Val Glu Arg Gln Arg Asn Gly Gly Leu Ile Thr Glu Lys Leu Lys Gln

35 40 45
Met Gln Lys Phe Phe Gly Leu Arg Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu
50 55 60
Thr Leu Asn Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala
65 70 75 80
Pro Phe Val Leu Thr Pro Gly Lys Ser Cys Trp Glu Asn Thr Asn Leu
85 90 95
Thr Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Ser Arg Ala Asp Val

100 105 110
Asp Gln Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro
115 120 125
Leu Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser
130 135 140
Phe Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly

145 150 155 160

Gly Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Ala Gly Ile Gly Gly Asp

165 170 175

Ala His Phe Asp Asp Asp Glu Trp Trp Thr Ser Asn Phe Gln Asp Tyr

180 185 190

Asn Leu Tyr Arg Val Ala Ala His Glu Phe Gly His Ser Leu Gly Leu

195 200 205

Ala His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe

210 215 220

Ser Gly Asp Val Gln Leu Ser Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala

225 230 235 240

Ile Tyr Gly Pro Ser Gln Asn Pro Thr Gln Pro Val Gly Pro Gln Thr

245 250 255

Pro Glu Val Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile

260 265 270

Arg Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn

275 280 285

Pro Leu Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro

290 295 300

Gln Leu Pro Asn Gly Leu Gln Ala Ala Tyr Glu Val Ala Asp Arg Asp

305 310 315 320

Glu Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Lys Gly Gln

325 330 335

Asp Val Leu Arg Gly Tyr Pro Arg Asp Ile Tyr Arg Ser Phe Gly Phe

340 345 350

Pro Arg Thr Val Lys Ser Ile Asp Ala Ala Val Ser Glu Glu Asp Thr

355 360 365

Gly Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Cys Trp Arg Tyr Asp Glu

370 375 380

Tyr Lys Gln Ser Met Asp Ala Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala Glu Asp

385 390 395 400

Phe Pro Gly Ile Gly Asn Lys Val Asp Ala Val Phe Gln Lys Gly Gly

405 410 415

Phe Phe Tyr Phe Phe His Gly Arg Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Gln

420 425 430

Thr Lys Arg Ile Leu Thr Leu Leu Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys

435 440 445

Arg Lys Asn

450

<210> 530

<211> 451

<212> PRT

<213> Equus caballus

<220>

<223> Horse MMP-1

<400> 530

Phe Pro Thr Val Pro Ser Glu Thr Arg Glu Glu Asp Val Glu Met Val

1 5 10 15

Gln Lys Tyr Leu Glu Asn Tyr Tyr Asn Leu Lys Ser Asp Gly Glu Gln

20 25 30

Ile Glu Lys Gln Arg His Arg Ser Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln

35 40 45

Met Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu

50 55 60

Thr Leu Asn Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala

65 70 75 80

Glu Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Asn Thr His Leu

85 90 95

Thr Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val

100 105 110

Asp Gln Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Ser Pro

115 120 125

Leu Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser

130 135 140

Phe Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly

145 150 155 160

Gly Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Arg Ile Gly Gly Asp

165 170 175

Ala His Phe Asp Glu Asp Glu Thr Trp Thr Ser Asn Phe Arg Asn Tyr

180 185 190

Asn Leu Tyr Arg Val Ala Ala His Glu Phe Gly His Ser Leu Gly Leu

195 200 205

Ser His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Asn Tyr Phe Phe

210 215 220

Thr Gly Asp Val Gln Leu Ser Gln Asp Asp Ile Asn Gly Ile Gln Ala

225 230 235 240

Ile Tyr Gly Pro Ser Gln Asn Pro Ile Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr

245 250 255

Pro Glu Val Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile

260 265 270

Arg Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Ile Asn

275 280 285

Pro Tyr Tyr Pro Glu Ala Glu Leu Asn Phe Ile Ser Ile Phe Trp Pro

290 295 300

Gln Leu Pro Asn Gly Leu Gln Ala Ala Tyr Glu Val Ser His Arg Asp

305 310 315 320

Glu Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Lys Gly Gln

325 330 335

Asp Val Leu Tyr Gly Tyr Pro Lys Asp Ile His Arg Ser Phe Gly Phe

340 345 350

Pro Ser Thr Val Lys Asn Ile Asp Ala Ala Val Ser Glu Glu Asp Thr

355 360 365

Gly Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asp Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu

370 375 380

Tyr Lys Arg Ser Met Asp Ala Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala Asp Asp

385 390 395 400

Phe Pro Gly Ile Gly Asp Lys Val Asp Ala Val Phe Gln Lys Asp Gly

405 410 415

Phe Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys

420 425 430

Thr Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys

435 440 445

Arg Lys Asn

450

<210> 531

<211> 447

<212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<220>

<223> Rat MMP-1a

<400> 531

Phe Pro Val Phe Gln Asp Gly Ala Arg Gln Asn Val Glu Thr Val Trp

1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Asn Tyr Tyr Asn Leu Gly Glu Asp Val Gln Ala Lys

20 25 30

Asn Val Asp Ala Lys Glu Val Met Ala Glu Lys Leu Arg Gln Met Gln

35 40 45

Gln Leu Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Asn Ser Asn Ser Glu Thr Leu

50 55 60

Ser Ala Met Arg Lys Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Pro Tyr

65 70 75 80

Ala Ile Thr His Asn Asn Pro Arg Trp Thr Lys Thr His Leu Thr Tyr

85 90 95

Ser Ile Leu Asn Tyr Thr Pro Tyr Leu Pro Lys Glu Val Ile Glu Asn

100 105 110

Ala Ile Glu Arg Ala Phe Lys Val Trp Ser Asp Val Thr Pro Leu Thr

115 120 125

Phe Glu Arg Val Phe Glu Glu Glu Gly Asp Ile Val Phe Ala Phe Tyr

130 135 140

Arg Gly Asp His Ser Asp Asn Asn Pro Phe Asp Gly Pro Glu Tyr Gly

145 150 155 160

Leu Ala His Thr Phe Pro Pro Gly Pro Arg Leu Gly Gly Asp Val His

165 170 175

Tyr Asp Leu Asp Glu Thr Trp Thr Asp Asn Ser Asp Asn Phe Asn Leu

180 185 190

Phe Tyr Val Thr Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Thr His

195 200 205

Ser Arg Asp Val Gly Ala Leu Met Phe Pro Ser Tyr Thr Trp Tyr Thr

210 215 220

Glu Asp Phe Val Leu Asn Gln Glu Asp Ile Asn Arg Ile Gln Ala Leu

225 230 235 240

Tyr Gly Pro Ser Pro Asn Pro Ile Gln Pro Thr Gly Ala Thr Thr Pro

245 250 255

His Pro Cys Asp Gly Asp Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Phe Arg

260 265 270

Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Gly Arg Phe Tyr Ile Arg Val Asn Lys

275 280 285

Phe Met Pro Glu Ala Glu Leu Asn Leu Ile Gly Ile Ile Trp Pro Asn

290 295 300

Leu Pro Gly Lys Leu Asp Ala Ala Tyr Glu Val Ser Met Ile Asp Gln

305 310 315 320

Val Arg Tyr Phe Lys Gly Asn Lys Val Trp Val Val Arg Glu His Thr

325 330 335

Val Leu Arg Gly Phe Pro Thr Asp Ile His Ser Phe Phe Gly Phe Pro

340 345 350

Ser Ser Val Thr His Ile Asp Ala Ala Val Cys Glu Glu Glu Thr Gly

355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Asp Asn Met Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Asn
370 375 380
Thr Gln Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Arg Leu Thr Ala Glu Asp Phe

385 390 395 400
Pro Gly Ile Asp Asp Lys Val Asp Asp Val Phe Gln Lys Gly Glu Asn
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gln Ser Val Gln Arg Arg Phe Ser Leu Arg Ile
420 425 430
Arg Arg Val Asp Asp Ser Arg Asp Ser Ser Thr Trp Phe Asn Cys
435 440 445

<210> 532

<211> 447

<212> PRT

<213> Mus musculus

<220>

<223> Mouse MMP-1a

<400> 532

Phe Pro Val Phe His Asn Gly Asp Arg Gln Asn Val Glu Thr Val Trp
1 5 10 15
Lys Tyr Leu Glu Asn Tyr Tyr Asn Leu Gly Lys Asn Met Gln Ala Lys
20 25 30
Asn Val Asn Gly Lys Glu Met Met Ala Glu Lys Leu Arg Gln Met Gln
35 40 45
Gln Leu Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Asn Ser Asp Pro Glu Thr Leu
50 55 60

Arg Ala Met Lys Lys Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Pro Tyr
65 70 75 80
Ala Ile Thr His Asn Asn Pro Arg Trp Thr Lys Thr His Leu Thr Tyr
85 90 95
Ser Ile Leu Asn Tyr Thr Pro Tyr Leu Pro Lys Ala Val Val Glu Asp
100 105 110
Ala Ile Ala Arg Ala Phe Arg Val Trp Ser Asp Val Thr Pro Leu Thr

115 120 125

Phe Gln Arg Val Phe Glu Glu Glu Gly Asp Ile Val Leu Ser Phe His
130 135 140
Arg Gly Asp His Gly Asp Asn Asn Pro Phe Asp Gly Pro Asn Tyr Lys
145 150 155 160
Leu Ala His Thr Phe Gln Pro Gly Pro Gly Leu Gly Gly Asp Val His
165 170 175
Tyr Asp Leu Asp Glu Thr Trp Thr Asn Ser Ser Glu Asn Phe Asn Leu
180 185 190

Phe Tyr Val Thr Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Thr His
195 200 205
Ser Ser Asp Ile Gly Ala Leu Met Phe Pro Ser Tyr Thr Trp Tyr Thr
210 215 220
Glu Asp Phe Val Leu Asn Gln Asp Asp Ile Asn Arg Ile Gln Asp Leu
225 230 235 240
Tyr Gly Pro Ser Pro Asn Pro Ile Gln Pro Thr Gly Ala Thr Thr Pro
245 250 255

His Pro Cys Asn Gly Asp Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Phe Arg
260 265 270
Gly Glu Val Phe Phe Phe Lys Gly Arg Phe Tyr Ile Arg Val Asn Arg
275 280 285
Phe Met Pro Glu Pro Glu Leu Asn Leu Ile Gly Ile Leu Trp Pro Asn
290 295 300
Leu Pro Val Lys Leu Asp Ala Ala Tyr Glu Ala Ser Met Ile Asp Gln
305 310 315 320

Val Arg Tyr Phe Lys Gly Ser Lys Val Trp Ala Val Gln Glu Gln Ser
325 330 335
Val Leu Arg Gly Phe Pro Arg Asp Ile His Ser Phe Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Ser Asn Val Thr His Ile Asp Ala Ala Val Cys Glu Glu Glu Thr Gly
355 360 365

Lys Thr Tyr Phe Phe Val Asp His Met Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Asn
370 375 380

Thr Gln Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Arg Leu Thr Ala Glu Asp Phe
385 390 395 400
Pro Gly Ile Asp Asp Lys Val Asp Asp Val Phe Gln Lys Gly Glu Asn
405 410 415
Phe Tyr Phe Phe His Gln Ser Val Gln His Arg Phe Asn Leu Gln Ile
420 425 430
Arg Arg Val Asp Asp Ser Arg Asp Ser Ser Thr Trp Phe Asn Cys
435 440 445

<210> 533
<211> 5369
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> pET303CTHis vector
<400> 533
gatctcgatc ccgcgaaatt aatacgactc actatagggg aattgtgagc ggataacaat 60
tcccctctag taataatttt gtttaacttt aagaaggagg tctagaatgc atctcgagca 120
ccaccaccac caccactgag atccggctgc taacaaagcc cgaaaggaag ctgagttggc 180
tgctgccacc gctgagcaat aactagcata acccccttggg gcctctaaac gggtcttgag 240
gggttttttg ctgaaaggag gaactatatc cggattggcg aatgggacgc gccctgtagc 300
ggcgcattaa gcgcggcggg tgtggtggtt acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc 360

gccctagcgc ccgctccttt cgctttcttc ccttcctttc tcgccacgtt cgccggcttt 420
ccccgtcaag ctctaaatcg ggggctccct ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac 480
ctcgacccca aaaaacttga ttagggtgat ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag 540
acggtttttc gccctttgac gttggagtcc acgttcttta atagtggact cttgttccaa 600
actggaacaa cactcaaccc tatctcggtc tattcttttg atttataagg gattttgccg 660
atttcggcct attggttaaa aaatgagctg atttaacaaa aatttaacgc gaattttaac 720
aaaatattaa cgtttacaat ttcaggtggc acttttcggg gaaatgtgcg cggaacccct 780
atttgtttat ttttctaaat acattcaaat atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga 840

taaatgcttc aataatattg aaaaaggaag agtatgagta ttcaacattt ccgtgtcgcc 900

cttattccct tttttgcggc attttgcctt cctgtttttg ctcacccaga aacgctggtg 960

aaagtaaaag atgctgaaga tcagttgggt gcacgagtgg gttacatcga actggatctc 1020

aacagcggta agatccttga gagttttcgc cccgaagaac gttttccaat gatgagcact 1080

tttaaagttc tgctatgtgg cgcggtatta tcccgtattg acgccgggca agagcaactc 1140

ggtcgccgca tacactattc tcagaatgac ttggttgagt actcaccagt cacagaaaag 1200

catcttacgg atggcatgac agtaagagaa ttatgcagtg ctgccataac catgagtgat 1260

aacactgcgg ccaacttact tctgacaacg atcggaggac cgaaggagct aaccgctttt 1320

ttgcacaaca tgggggatca tgtaactcgc cttgatcgtt gggaaccgga gctgaatgaa 1380

gccataccaa acgacgagcg tgacaccacg atgcctgcag caatggcaac aacgttgcgc 1440

aaactattaa ctggcgaact acttactcta gcttcccggc aacaattaat agactggatg 1500

gaggcggata aagttgcagg accacttctg cgctcggccc ttccggctgg ctggtttatt 1560

gctgataaat ctggagccgg tgagcgtggg tctcgcggta tcattgcagc actggggcca 1620

gatggtaagc cctcccgtat cgtagttatc tacacgacgg ggagtcaggc aactatggat 1680

gaacgaaata gacagatcgc tgagataggt gcctcactga ttaagcattg gtaactgtca 1740

gaccaagttt actcatatat actttagatt gatttaaaac ttcattttta atttaaaagg 1800

atctaggtga agatcctttt tgataatctc atgaccaaaa tcccttaacg tgagttttcg 1860

ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag atcaaaggat cttcttgaga tccttttttt 1920

ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa aaaccaccgc taccagcggt ggtttgtttg 1980

ccggatcaag agctaccaac tctttttccg aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata 2040

ccaaatactg tccttctagt gtagccgtag ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca 2100

ccgcctacat acctcgctct gctaatcctg ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag 2160

tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc 2220

tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga 2280

tacctacagc gtgagctatg agaaagcgcc acgcttcccg aagggagaaa ggcggacagg 2340

tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga gagcgcacga gggagcttcc agggggaaac 2400

gcctggtatc tttatagtcc tgtcgggttt cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg 2460

tgatgctcgt caggggggcg gagcctatgg aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg 2520

ttcctggcct tttgctggcc ttttgctcac atgttctttc ctgcgttatc ccctgattct 2580

gtggataacc gtattaccgc ctttgagtga gctgataccg ctcgccgcag ccgaacgacc 2640

gagcgcagcg agtcagtgag cgaggaagcg gaagagcgcc tgatgcggta ttttctcctt 2700

acgcatctgt gcggtatttc acaccgcaat ggtgcactct cagtacaatc tgctctgatg 2760

ccgcatagtt aagccagtat acactccgct atcgctacgt gactgggtca tggctgcgcc 2820
ccgacacccg ccaacacccg ctgacgcgcc ctgacgggct tgtctgctcc cggcatccgc 2880
ttacagacaa gctgtgaccg tctccgggag ctgcatgtgt cagaggtttt caccgtcatc 2940
accgaaacgc gcgaggcagc tgcggtaaag ctcatcagcg tggtcgtgaa gcgattcaca 3000
gatgtctgcc tgttcatccg cgtccagctc gttgagtttc tccagaagcg ttaatgtctg 3060
gcttctgata aagcgggcca tgttaagggc ggttttttcc tgtttggtca ctgatgcctc 3120
cgtgtaaggg ggatttctgt tcatgggggt aatgataccg atgaaacgag agaggatgct 3180
cacgatacgg gttactgatg atgaacatgc ccggttactg gaacgttgtg agggtaaaca 3240

actggcggta tggatgcggc gggaccagag aaaaatcact cagggtcaat gccagcgctt 3300
cgttaataca gatgtaggtg ttccacaggg tagccagcag catcctgcga tgcagatccg 3360
gaacataatg gtgcagggcg ctgacttccg cgtttccaga ctttacgaaa cacggaaacc 3420
gaagaccatt catgttgttg ctcaggtcgc agacgttttg cagcagcagt cgcttcacgt 3480
tcgctcgcgt atcggtgatt cattctgcta accagtaagg caaccccgcc agcctagccg 3540
ggtcctcaac gacaggagca cgatcatgcg cacccgtggg gccgccatgc cggcgataat 3600
ggcctgcttc tcgccgaaac gtttggtggc gggaccagtg acgaaggctt gagcgagggc 3660
gtgcaagatt ccgaataccg caagcgacag gccgatcatc gtcgcgctcc agcgaaagcg 3720

gtcctcgccg aaaatgaccc agagcgctgc cggcacctgt cctacgagtt gcatgataaa 3780
gaagacagtc ataagtgcgg cgacgatagt catgccccgc gcccaccgga aggagctgac 3840
tgggttgaag gctctcaagg gcatcggtcg agatcccggt gcctaatgag tgagctaact 3900
tacattaatt gcgttgcgct cactgcccgc tttccagtcg ggaaacctgt cgtgccagct 3960
gcattaatga atcggccaac gcgcggggag aggcggtttg cgtattgggc gccagggtgg 4020
ttttttcttt caccagtgag acgggcaaca gctgattgcc cttcaccgcc tggccctgag 4080
agagttgcag caagcggtcc acgctggttt gccccagcag gcgaaaatcc tgtttgatgg 4140
tggttaacgg cgggatataa catgagctgt cttcggtatc gtcgtatccc actaccgaga 4200

tatccgcacc aacgcgcagc ccggactcgg taatggcgcg cattgcgccc agcgccatct 4260
gatcgttggc aaccagcatc gcagtgggaa cgatgccctc attcagcatt tgcatggttt 4320
gttgaaaacc ggacatggca ctccagtcgc cttcccgttc cgctatcggc tgaatttgat 4380
tgcgagtgag atatttatgc cagccagcca gacgcagacg cgccgagaca gaacttaatg 4440
ggcccgctaa cagcgcgatt tgctggtgac ccaatgcgac cagatgctcc acgcccagtc 4500
gcgtaccgtc ttcatgggag aaaataatac tgttgatggg tgtctggtca gagacatcaa 4560

gaaataacgc cggaacatta gtgcaggcag cttccacagc aatggcatcc tggtcatcca 4620

gcggatagtt aatgatcagc ccactgacgc gttgcgcgag aagattgtgc accgccgctt 4680

tacaggcttc gacgccgctt cgttctacca tcgacaccac cacgctggca cccagttgat 4740

cggcgcgaga tttaatcgcc gcgacaattt gcgacggcgc gtgcagggcc agactggagg 4800

tggcaacgcc aatcagcaac gactgtttgc ccgccagttg ttgtgccacg cggttgggaa 4860

tgtaattcag ctccgccatc gccgcttcca ctttttcccg cgttttcgca gaaacgtggc 4920

tggcctggtt caccacgcgg gaaacggtct gataagagac accggcatac tctgcgacat 4980

cgtataacgt tactggtttc acattcacca ccctgaattg actctcttcc gggcgctatc 5040

atgccatacc gcgaaaggtt ttgcgccatt cgatggtgtc cgggatctcg acgctctccc 5100

ttatgcgact cctgcattag gaagcagccc agtagtaggt tgaggccgtt gagcaccgcc 5160

gccgcaagga atggtgcatg caaggagatg gcgcccaaca gtcccccggc cacggggcct 5220

gccaccatac ccacgccgaa acaagcgctc atgagcccga agtggcgagc ccgatcttcc 5280

ccatcggtga tgtcggcgat ataggcgcca gcaaccgcac ctgtggcgcc ggtgatgccg 5340

gccacgatgc gtccggcgta gaggatcga 5369

<210> 534

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> hMMP-1

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(1353)

<223> Pro MMP-1

<220>

<221> CDS

<222> (241)...(726)

<223>

Catalytic Domain

<220>

<221> CDS

<222> (727)...(774)

<223> Linker Region

<400> 534

```
ttc cca gcg act cta gaa aca caa gag caa gat gtg gac tta gtc cag   48
Phe Pro Ala Thr Leu Glu Thr Gln Glu Gln Asp Val Asp Leu Val Gln
 1               5                  10                  15

aaa tac ctg gaa aaa tac tac aac ctg aag aat gat ggg agg caa gtt   96
Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Arg Gln Val
            20                  25                  30

gaa aag cgg aga aat agt ggc cca gtg gtt gaa aaa ttg aag caa atg   144

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
        35                  40                  45

cag gaa ttc ttt ggg ctg aaa gtg act ggg aaa cca gat gct gaa acc   192
Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
    50                  55                  60

ctg aag gtg atg aag cag ccc aga tgt gga gtg cct gat gtg gct cag   240
Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65                  70                  75                  80

ttt gtc ctc act gag ggg aac cct cgc tgg gag caa aca cat ctg acc   288
Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Thr
                85                  90                  95

tac agg att gaa aat tac acg cca gat ttg cca aga gca gat gtg gac   336
Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
            100                 105                 110

cat gcc att gag aaa gcc ttc caa ctc tgg agt aat gtc aca cct ctg   384
His Ala Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu

        115                 120                 125
```

aca ttc acc aag gtc tct gag ggt caa gca gac atc atg ata tct ttt 432
Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140

gtc agg gga gat cat cgg gac aac tct cct ttt gat gga cct gga gga 480
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160

aat ctt gct cat gct ttt caa cca ggc cca ggt att gga ggg gat gct 528

Asn Leu Ala His Ala Phe Gln Pro Gly Pro Gly Ile Gly Gly Asp Ala
165 170 175

cat ttt gat gaa gat gaa agg tgg acc aac aat ttc aga gag tac aac 576
His Phe Asp Glu Asp Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Arg Glu Tyr Asn
180 185 190

tta cat cgt gtt gcg gct cat gaa ctc ggc cat tct ctt gga ctc tcc 624
Leu His Arg Val Ala Ala His Glu Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205

cat tct act gat atc ggg gct ttg atg tac cct agc tac acc ttc agt 672
His Ser Thr Asp Ile Gly Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220

ggt gat gtt cag cta gct cag gat gac att gat ggc atc caa gcc ata 720
Gly Asp Val Gln Leu Ala Gln Asp Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240

tat gga cgt tcc caa aat cct gtc cag ccc atc ggc cca caa acc cca 768
Tyr Gly Arg Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln Thr Pro

245 250 255

aaa gcg tgt gac agt aag cta acc ttt gat gct ata act acg att cgg 816
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270

gga gaa gtg atg ttc ttt aaa gac aga ttc tac atg cgc aca aat ccc 864
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Thr Asn Pro
275 280 285

ttc tac ccg gaa gtt gag ctc aat ttc att tct gtt ttc tgg cca caa 912

Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300

ctg cca aat ggg ctt gaa gct gct tac gaa ttt gcc gac aga gat gaa 960
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Glu Phe Ala Asp Arg Asp Glu
305 310 315 320

gtc cgg ttt ttc aaa ggg aat aag tac tgg gct gtt cag gga cag aat 1008
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335

gtg cta cac gga tac ccc aag gac atc tac agc tcc ttt ggc ttc cct 1056
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350

aga act gtg aag cat atc gat gct gct ctt tct gag gaa aac act gga 1104
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365

aaa acc tac ttc ttt gtt gct aac aaa tac tgg agg tat gat gaa tat 1152
Lys Thr Tyr Phe Phe Val Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

aaa cga tct atg gat cca ggt tat ccc aaa atg ata gca cat gac ttt 1200

Lys Arg Ser Met Asp Pro Gly Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

cct gga att ggc cac aaa gtt gat gca gtt ttc atg aaa gat gga ttt 1248

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

ttc tat ttc ttt cat gga aca aga caa tac aaa ttt gat cct aaa acg 1296

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Thr

420 425 430

aag aga att ttg act ctc cag aaa gct aat agc tgg ttc aac tgc agg 1344

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

aaa aat tga 1353

Lys Asn

450

<210> 535

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> fluorescence substrate

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> 7-Methoxycoumarin-4-yl)acetyl

<220>

<221> MOD_RES

<222> 7

<223> 2,4,-Dinitrophenyl)-L-2,3-diaminopropionyll

<400> 535

Xaa Lys Pro Leu Gly Leu Xaa Ala Arg

1 5

<210> 536

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> fluorescence substrate

<220>

<221> MOD_RES

<222> 1

<223> Xaa at position 1 is N-carbobenzyloxy

<220>

<221> MOD_RES

<222> 6

<223> Xaa at position 6 is 7-Amino-4-Methyl Coumarin

<400> 536

Xaa His Arg Tyr Arg Xaa

1 5

<210> 537

<211> 450

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<223> allelic variants of MMP-1

<220>

<221> VARIANT

<222> 4, 10, 254

<223> Xaa = Pro

<220>

<221> VARIANT

<222> 30

<223> Xaa = Met or Ser

<220>

<221> VARIANT

<222> 96

<223> Xaa = Arg

<220>

<221> VARIANT

<222> 114, 172

<223> Xaa = Val

<220>

<221> VARIANT

<222> 166

<223> Xaa = Cys

<220

>

<221> VARIANT

<222> 181,

<223> Xaa = His

<220>

<221> VARIANT

<222> 189, 298, 387

<223> Xaa = Thr

<220>

<221> VARIANT

<222> 200, 286, 432

<223> Xaa = Ala

<220>

<221> VARIANT

<222> 214

<223> Xaa = Glu

<220>

<221> VARIANT

<222> 232

<223> Xaa = Asn

<220>

<221> VARIANT

<222> 233, 314

<223> Xaa = Gly

<220>

<221> VARIANT

<222> 315, 391

<223> Xaa = Ser

<220>

<221> VARIANT

<222> 374

<223> Xaa = Met

<220>

<221> VARIANT

<222> 386

<223> Xaa = Gln

<400> 537

Phe Pro Ala Xaa Leu Glu Thr Gln Glu Xaa Asp Val Asp Leu Val Gln
1 5 10 15

Lys Tyr Leu Glu Lys Tyr Tyr Asn Leu Lys Asn Asp Gly Xaa Gln Val
20 25 30

Glu Lys Arg Arg Asn Ser Gly Pro Val Val Glu Lys Leu Lys Gln Met
35 40 45

Gln Glu Phe Phe Gly Leu Lys Val Thr Gly Lys Pro Asp Ala Glu Thr
50 55 60

Leu Lys Val Met Lys Gln Pro Arg Cys Gly Val Pro Asp Val Ala Gln
65 70 75 80

Phe Val Leu Thr Glu Gly Asn Pro Arg Trp Glu Gln Thr His Leu Xaa
85 90 95

Tyr Arg Ile Glu Asn Tyr Thr Pro Asp Leu Pro Arg Ala Asp Val Asp
100 105 110

His Xaa Ile Glu Lys Ala Phe Gln Leu Trp Ser Asn Val Thr Pro Leu
115 120 125

Thr Phe Thr Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Asp Ile Met Ile Ser Phe
130 135 140
Val Arg Gly Asp His Arg Asp Asn Ser Pro Phe Asp Gly Pro Gly Gly
145 150 155 160
Asn Leu Ala His Ala Xaa Gln Pro Gly Pro Gly Xaa Gly Gly Asp Ala
165 170 175
His Phe Asp Glu Xaa Glu Arg Trp Thr Asn Asn Phe Xaa Glu Tyr Asn

180 185 190
Leu His Arg Val Ala Ala His Xaa Leu Gly His Ser Leu Gly Leu Ser
195 200 205
His Ser Thr Asp Ile Xaa Ala Leu Met Tyr Pro Ser Tyr Thr Phe Ser
210 215 220
Gly Asp Val Gln Leu Ala Xaa Xaa Asp Ile Asp Gly Ile Gln Ala Ile
225 230 235 240
Tyr Gly Xaa Ser Gln Asn Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Xaa Thr Pro

245 250 255
Lys Ala Cys Asp Ser Lys Leu Thr Phe Asp Ala Ile Thr Thr Ile Arg
260 265 270
Gly Glu Val Met Phe Phe Lys Asp Arg Phe Tyr Met Arg Xaa Asn Pro
275 280 285
Phe Tyr Pro Glu Val Glu Leu Asn Phe Ile Ser Val Phe Trp Pro Gln
290 295 300
Leu Pro Asn Gly Leu Glu Ala Ala Tyr Xaa Xaa Ala Asp Arg Asp Glu

305 310 315 320
Val Arg Phe Phe Lys Gly Asn Lys Tyr Trp Ala Val Gln Gly Gln Asn
325 330 335
Val Leu His Gly Tyr Pro Lys Asp Ile Tyr Ser Ser Phe Gly Phe Pro
340 345 350
Arg Thr Val Lys His Ile Asp Ala Ala Leu Ser Glu Glu Asn Thr Gly
355 360 365
Lys Thr Tyr Phe Phe Xaa Ala Asn Lys Tyr Trp Arg Tyr Asp Glu Tyr

370 375 380

Lys Xaa Xaa Met Asp Pro Xaa Tyr Pro Lys Met Ile Ala His Asp Phe

385 390 395 400

Pro Gly Ile Gly His Lys Val Asp Ala Val Phe Met Lys Asp Gly Phe

405 410 415

Phe Tyr Phe Phe His Gly Thr Arg Gln Tyr Lys Phe Asp Pro Lys Xaa

420 425 430

Lys Arg Ile Leu Thr Leu Gln Lys Ala Asn Ser Trp Phe Asn Cys Arg

435 440 445

Lys Asn

450