



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년04월04일

(11) 등록번호 10-2653758

(24) 등록일자 2024년03월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/55 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
C07K 14/715 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 14/55 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7005686

(22) 출원일자(국제) 2015년08월05일

심사청구일자 2020년08월05일

(85) 번역문제출일자 2017년02월28일

(65) 공개번호 10-2017-0030646

(43) 공개일자 2017년03월17일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/043792

(87) 국제공개번호 WO 2016/022671

국제공개일자 2016년02월11일

(30) 우선권주장

62/033,726 2014년08월06일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US06670147 B1

WO2011123683 A2*

John Puskas et al, Development of an attenuated interleukin-2 fusion protein that can be activated by tumour-expressed proteases, Immunology, Vol.133, No.2, pp.206-220(2011.06.23.) 1부.*

US20060263857 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

유니버시티 오브 마이애미

미국 플로리다주 33136 마이애미 노스웨스트 애비뉴 7 1951

(72) 발명자

말렉, 토마스

미국 33139 플로리다주 마이애미 비치 팜 애비뉴 281

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 25 항

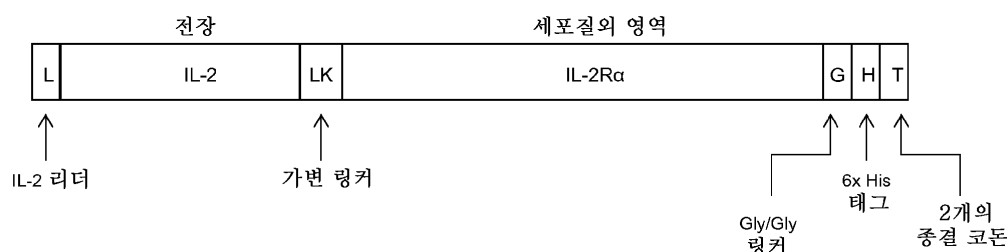
심사관 : 김수진

(54) 발명의 명칭 인터류킨-2/인터류킨-2 수용체 알파 융합 단백질 및 사용 방법

(57) 요약

면역계를 조절하기 위해 사용될 수 있는 다양한 방법 및 조성물이 제공된다. 조성물은 (a) 인터류킨-2 (IL-2) 또는 그의 기능적 변이체 또는 단편을 포함하는 제1 폴리펩티드; 및 (b) 인터류킨-2 수용체 알파 (IL-2R α)의 세포외 도메인 또는 그의 기능적 변이체 또는 단편을 포함하는, 제1 폴리펩티드에 인 프레임으로 융합된 제2 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질을 포함하고, 상기 융합 단백질은 IL-2 활성을 갖는다. 본원에 개시된 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 치료 유효량을 면역 반응의 조절을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 조절하기 위한 다양한 방법이 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C07K 14/7155 (2013.01)

C07K 2319/00 (2013.01)

C07K 2319/21 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) 인터류킨-2 (IL-2)를 포함하는 제1 폴리펩티드, 및
- (b) 제1 폴리펩티드에 링커에 의해 인 프레임(in frame)으로 융합된 제2 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이고,
- 제1 폴리펩티드는 서열식별번호: 2에 기재된 서열로 이루어지고,
- 링커는 서열식별번호: 13에 기재된 서열로 이루어지고,
- 제2 폴리펩티드는 인터류킨-2 수용체 알파 (IL-2R α)의 세포외 도메인을 포함하며,
- 제2 폴리펩티드는 서열식별번호: 7에 기재된 서열로 이루어지고, IL-2R α 세포외 도메인의 생물학적 활성을 가지며, IL-2에 결합할 수 있는 것인,
- IL-2 활성을 갖는 융합 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서, 천연 IL-2와 비교할 때 증가된 IL-2 효능을 갖는 융합 단백질.

청구항 3

제1항에 있어서, 천연 IL-2와 비교할 때 생체내에서 IL-2R 보유 림프구의 지속적인 IL-2 자극 증가를 보이는 융합 단백질.

청구항 4

제1항에 있어서, 서열식별번호: 26, 27, 및 59 중 어느 하나에 기재된 서열을 포함하는 융합 단백질.

청구항 5

제4항에 있어서, 서열식별번호: 26에 기재된 서열을 포함하는 융합 단백질.

청구항 6

제1항에 있어서, IL-2R α 의 세포외 도메인에 치환, 결실, 말단절단 또는 삽입을 포함하는 융합 단백질.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 융합 단백질을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드.

청구항 8

제7항의 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 숙주 세포.

청구항 9

제8항에 있어서, CHO 세포 또는 COS 세포를 포함하는 숙주 세포.

청구항 10

제1항의 융합 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 숙주 세포 내로 도입하고,

융합 단백질을 숙주 세포에서 발현시키는 것

을 포함하는, 제1항의 융합 단백질을 제조하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 융합 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 숙주 세포에서 활성인 프로모터에 작동가능하게 연결되는 것인 방법.

청구항 12

치료 유효량의 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 융합 단백질을 포함하는, 면역 반응의 감소를 필요로 하는 대상체에서 면역 반응을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 대상체가 자가면역 질환을 갖는 것인 제약 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 자가면역 질환이 제1형 당뇨병, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 복강 질환, 전신 홍반성 루푸스, 소아 특발성 관절염, 크론병, 궤양성 결장염 또는 전신 경화증, 이식편 대 숙주 질환, 건선, 원형 탈모증, 또는 HCV-유발 혈관염을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 15

제12항에 있어서, 융합 단백질의 치료 유효량이 면역 반응을 감소시키기 위해 성인 당 10^3 내지 10^6 IU의 IL-2 활성 또는 성인 당 $10^4 \pm 100$ 배의 IL-2 활성을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 16

치료 유효량의 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 융합 단백질을 포함하는, 백신의 면역원성 증진을 필요로 하는 대상체에서 백신의 면역원성을 증진시키는 방법에 사용하기 위한 제약 조성물이며,

상기 방법은

- (a) 상기 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계, 및
- (b) 대상체에게 백신을 투여하는 단계

를 포함하고,

융합 단백질은 백신의 면역원성을 증진시키는 것인 제약 조성물.

청구항 17

치료 유효량의 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 융합 단백질을 포함하는, 백신에 대한 억제된 면역 반응의 극복을 필요로 하는 대상체에서 백신에 대한 억제된 면역 반응을 극복하는 방법에 사용하기 위한 제약 조성물이며,

상기 방법은

- (a) 상기 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계, 및
- (b) 대상체에게 백신을 투여하는 단계

를 포함하고,

융합 단백질은 백신에 대한 억제된 면역 반응을 극복하는 것인 제약 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 치료 유효량의 융합 단백질 및 백신이 임의의 순서로 순차적으로 투여되거나 동시에 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 19

제17항에 있어서, 치료 유효량의 융합 단백질 및 백신이 임의의 순서로 순차적으로 투여되거나 동시에 투여되는 것인 제약 조성물.

청구항 20

제16항에 있어서, 백신이 암 백신인 제약 조성물.

청구항 21

제17항에 있어서, 백신이 암 백신인 제약 조성물.

청구항 22

제16항에 있어서,

융합 단백질의 치료 유효량이 대상체 당 10^4 내지 10^7 IU의 IL-2 활성 또는 대상체 당 $10^5 \pm 100$ 배의 IL-2 활성을 포함하고,

대상체가 성인인 제약 조성물.

청구항 23

제17항에 있어서,

융합 단백질의 치료 유효량이 대상체 당 10^4 내지 10^7 IU의 IL-2 활성 또는 대상체 당 $10^5 \pm 100$ 배의 IL-2 활성을 포함하고,

대상체가 성인인 제약 조성물.

청구항 24

제16항에 있어서, 대상체가 인간인 제약 조성물.

청구항 25

제17항에 있어서, 대상체가 인간인 제약 조성물.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본원에서 개시되는 대상은 일반적으로 인터류킨-2/인터류킨-2 수용체 알파 융합 단백질을 사용하여 면역 반응을 조절하기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다.
- [0002] EFS-WEB를 통해 텍스트 파일로 제출된 서열 목록에 대한 언급
- [0003] 서열 목록의 공식 사본은 미국 정보 교환을 위한 표준 코드 (American Standard Code for Information Interchange, ASCII)에 따라 EFS-Web을 통해 텍스트 파일로 본원과 동시에 제출되었고, 파일 명칭은 464173seqlist.txt이고, 생성일은 2015년 7월 30일이고, 크기는 139 KB이다. EFS-Web을 통해 제출된 서열 목록은 본원의 일부이고, 본원에 그 전체가 참고로 포함된다.

[0004] 연방 자금 지원의 언급

[0005] 본 발명은 미국 국립 보건원 (NIH), 미국 국립 당뇨병 및 소화기 및 신장병 협회 (NIDDK)에서 수여하는 승인 번호 R01 DK093866 하의 정부 지원으로 이루어졌다. 미국 정부는 본 발명에 대해 특정 권리를 갖는다.

배경 기술

[0006] 인터류킨-2 (IL-2)는 암 및 HIV/AIDS 환자에서 면역 반응을 증가시키기 위한 시도에서 사용된 생물제제이다. 보다 최근에, IL-2의 저용량이 자기 조직의 자가면역-유사 공격과 연관된 원치 않는 면역 반응을 억제하기 위해 내성을 선택적으로 증가시키기 위해 사용되어 왔다. 중요하게는, 상기 IL-2의 저용량은 자가반응성 T 세포의 증강 또는 재활성화의 어떠한 징후도 보이지 않았다. 그럼에도 불구하고, IL-2는 효능을 제한하는 생체내에서의 매우 짧은 반감기, 높은 용량에서의 독성을 비롯하여 치료제로서 중요한 단점을 갖는다. 이러한 이유로, 새로운 IL-2 생물제제는 개선된 약동학 및 사용을 위한 반응 지속성을 필요로 한다.

발명의 내용

[0007] 면역계를 조절하기 위해 사용될 수 있는 다양한 방법 및 조성물이 제공된다. 조성물은 (a) 인터류킨-2 (IL-2) 또는 그의 기능적 변이체 또는 단편을 포함하는 제1 폴리펩티드; 및 (b) 인터류킨-2 수용체 알파 (IL-2R α)의 세포외 도메인 또는 그의 기능적 변이체 또는 단편을 포함하는, 제1 폴리펩티드에 인 프레임 (in frame)으로 융합된 제2 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질을 포함하고, 상기 융합 단백질은 IL-2 활성을 갖는다.

[0008] 본원에 개시된 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 치료 유효량을 면역 반응의 감소를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 감소시키기 위한 다양한 방법이 제공된다.

[0009] 또한, 본원에 개시된 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 치료 유효량을 면역 반응의 증가를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 면역 반응을 증가시키는 방법이 제공된다. T 조절 세포 활성을 증가시키는 방법이 추가로 제공된다.

[0010] (a) 본원에 개시된 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 치료 유효량을 대상체에게 투여하고; (b) 대상체에게 백신을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 융합 단백질은 백신의 면역원성을 증진시키거나 백신에 대한 억제된 면역 반응을 극복하는 것인, 대상체에서 백신의 면역원성을 증진시키거나 백신에 대한 억제된 면역 반응을 극복하는 것을 포함하는 추가의 방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 개략도를 제공하고, 여기서 L = 리더 펩티드, LK = 링커 영역, G = 글리신, H = 히스티딘 및 T = 종결 코돈이다.

도 2A 및 도 2B는 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 비-제한적 예의 추정 단백질 서열을 제공한다. 도 2A는 마우스 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 비-제한적 예의 추정 단백질 서열을 제공한다. 마우스 IL-2 및 IL-2R α 의 서열은 각각 융합 단백질의 상부 및 하부에 제시된다. IL-2로 나타낸 서열은 서열식별번호 (SEQ ID NO): 3에 제시되어 있고; IL-2-(G4S)4-IL-2R α 로 나타낸 서열은 서열식별번호: 54에 제시되어 있고; IL-2-(G4S)5-IL-2R α 로 나타낸 서열은 서열식별번호: 55에 제시되어 있고; IL-2-(G3S)4-IL-2R α 로 나타낸 서열은 서열식별번호: 56에 제시되어 있고; IL-2-(G3S)3-IL-2R α 로 나타낸 서열은 서열식별번호: 57에 제시되어 있고; IL-2R α 의 세포외 도메인은 서열식별번호: 10에 제시되어 있다. 도 2B는 인간 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 비-제한적 예인 추정된 단백질 서열을 제공한다. 인간 IL-2 및 IL-2R α 의 서열은 각각 융합 단백질의 상부 및 하부에 제시되어 있다. IL-2로 나타낸 서열은 서열식별번호: 1에 제시되어 있고; IL-2-(G3S)2-IL-2R α 로 나타낸 서열은 서열식별번호: 58에 제시되어 있고; IL-2-(G3S)3-IL-2R α 로 나타낸 서열은 서열식별번호: 59에 제시되어 있고; IL-2-(G3S)4-IL-2R α 로 나타낸 서열은 서열식별번호: 60에 제시되어 있고; IL-2-(G4S)4-IL-2R α 로 나타낸 서열은 서열식별번호: 61에 제시되어 있고; IL-2R α 의 세포외 도메인은 서열식별번호: 7에 제시되어 있다.

도 3은 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 생물활성을 보여준다. COS-7 세포는 지시된 링커를 갖는 IL-2/IL-2R α 융합 cDNA로 형질감염시켰다. 이들 세포의 상청액을 항-CD3 활성화 T 모세포와 함께 배양하여 IL-2 활성을 평가하였다. (A) 지시된 융합 단백질을 회색한 후, T 모세포에 의한 증식 반응. (B) 지시된 융합 단백질을 함유하는 배양 상청액의 1:2 희석에 의해 자극된 증식에 대한 항-IL-2의 효과.

도 4는 정제된 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 활성을 보여준다. 형질전환된 CHO 세포의 상청액을 사용하여 6x-

His 태그에 대한 니켈-기반 친화성 크로마토그래피에 의해 IL-2/(G₃S)₃/IL-2R α 및 IL-2/(Gly₄Ser)₄/IL-2R α 를 정제하였다. (A) 지시된 정제된 융합 단백질에 대한 항-CD3 T 모세포의 증식에 의한 IL-2 생물활성 측정. (B) 비-리간드 결합 부위에 대해 작용하는 PC61 및 7D4 항-IL-2R α 모노클로날 항체의 항-CD3 활성화된 T 모세포에 대한 결합을 억제하는 각각의 정제된 융합 단백질의 효과.

도 5는 IL-2R α 의 IL-2 결합 부위에 대해 작용하는 모노클로날 항-IL-2R α 항체가 IL-2/IL-2R α 융합 단백질에 결합할 수 없음을 보여준다. 나타낸 바와 같이, 가변적인 링커를 갖는 정제된 융합 단백질을 먼저 IL-2R α 의 리간드 결합 부위에 대해 작용하는 3C7 항-IL-2R α 모노클로날 항체 또는 IL-2R α 의 비-리간드 결합 부위에 대해 작용하는 7D4 모노클로날 항체와 함께 인큐베이션하였다. 이어서, IL-2R α -형질감염된 EL4 세포를 사용하여 세포 표면 IL-2R α 에 결합하는 3C7 또는 7D4의 능력을 평가하였다.

도 6은 정제된 IL-2/IL-2R α 의 생화학적 특성을 보여준다. (A) 정제된 IL-2/IL-2R α 를 환원 조건 및 비-환원 조건 하에서 SDS-PAGE에 적용하고; IL-2/IL-2R α 는 융합 단백질의 6x-His 태그에 대해 작용하는 항체로 프로빙함으로써 웨스턴 블롯 분석에 의해 가시화되었다. (B) 지시된 양의 정제된 IL-2/(Gly₃Ser)₃/IL-2R α 를 환원 조건 하에 SDS-PAGE에 적용한 후, 쿠마시 블루로 염색하였다.

도 7은 생체내에서 IL-2 의존성 신호전달에 대한 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 효과를 보여준다. C57BL/6 마우스에게 IL-2/(G₃S)₃/IL-2R α (4000 단위의 IL-2 활성)를 복강 내로 단일 주사하고, 지시된 비장 세포 집단 내의 pSTAT5 수준을 즉시 평가하였다. IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 주사 후 0.5시간 후에 pSTAT5 수준을 결정하였다. CD4⁺ T 세포의 경우, Foxp3⁺ Treg 세포를 배제하기 위해 세포를 게이팅하였다.

도 8은 생체내에서 Treg 세포에 대한 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 효과를 보여준다. NOD 마우스에게 IL-2/(G₃S)₃/IL-2R α 와 연관된 IL-2 활성의 지시된 양으로 3회 (제1일, 제3일, 제5일) 복강내 주사하였다. Treg에 대한 효과는 마지막 주사 24시간 후에 비장, 췌장 림프절 (PLN) 및 췌장에 대해 평가되었다. CD4⁺ T 세포 내의 Treg의 비율; 대조군 처리 마우스로부터의 Treg에 의한 CD25 발현에 대해 정규화한 후 Treg에 의한 CD25 발현의 평균 형광 강도 (MFI); 증식 마커 Ki67의 발현에 의해 평가된 Treg의 증식 상태; IL-2 의존성 최종 분화된 하위 집단을 표시하는 Klr α 1을 발현한 Treg의 %를 평가하였다.

도 9는 생체내에서 Treg 세포의 변화를 유도하기 위한 IL-2/IL-2R α 융합 단백질 및 재조합 IL-2의 비교를 보여준다. C57BL/6 마우스는 IL-2/(G₃S)₃/IL-2R α (2000 단위), 재조합 인간 IL-2 (25,000 단위) 또는 항-IL-2 (Jes-6.1; 5 μ g) 및 마우스 IL-2 (10,000 단위) (IL2/IC)의 미리 형성된 복합체를 복강 내로 3회 (제1일, 제3일, 제5일) 주사하였다. Treg에 대한 효과는 마지막 주사 24, 72시간 및 1주 후에 비장에 대해 평가되었다. Treg를 도 8에 기술된 바와 같이 평가하였다.

도 10은 저용량 IL-2의 제한된 적용이 NOD 마우스에서 당뇨병을 지연시킴을 보여준다. NOD 마우스 (8마리/군)에게 (A)에서의 스케줄에 따라 IL-2/IL-2R α , 가용성 IL-2R α 또는 PBS를 투여하였다. 마우스가 40주령에 도달할 때까지 소변 및 혈액 내 글루코스 수준을 모니터링하였다. 마우스는 글루코스 수준의 2회 연속 관독값이 250 mg/dl을 초과한 후에 당뇨병으로 간주되었다.

도 11은 고용량 IL-2/IL-2R α 가 CD8⁺ T 세포 기억의 발생을 향상시킴을 보여준다. C57BL/6 마우스에게 유사유전자형(congenic) 클래스 I-제한 오발부민(OVA)-특이적 OT-I T 세포 수용체 트랜스제닉 T 세포를 투여하였다. 이들 마우스를 면역화하고 IL-2/(G₃S)₃/IL-2R α 융합 단백질, 15,000 단위의 IL-2를 함유하는 IL2/IC, 또는 재조합 IL-2 (25,000 단위)의 단일 투여로 처리하였다. 지시된 시간에, 말초 혈액에서 총 CD8⁺ T 세포 구획 내의 OT-I T 세포의 상대적인 비율을 평가하였다.

도 12는 고용량 IL-2/IL-2R α 융합 단백질에 의해 지속적인 OT-I 기억 세포의 유형을 보여준다: (A) 이펙터-기억 (EM) 및 중심 기억 (CM) 세포를 확인하는 게이팅 전략. (B) 또한 IL-2/IL-2R α (12,000 단위)를 투여한 마우스에 대한 면역화 28일 및 202일 후의 OT-1 기억 세포의 분포.

도 13은 도시된 바와 같이 가변 길이의 글리신/세린 링커를 함유하는 인간 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 특성을 보여준다. (A) CTLL 생물 검정을 이용한 정제된 인간 IL-2/IL-2R α 의 IL-2-생물활성. (B) 환원 조건 하에서 SDS-PAGE 후 인간 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 웨스턴 블롯 분석.

도 14는 인간 IL-2/IL-2R α 융합 단백질이 모노클로날 항-IL-2R α 항체에 결합하는 것을 보여준다. 지시된 링

커를 갖는 정제된 융합 단백질을 먼저 인간 IL-2R α 의 리간드 결합 영역에 대해 작용하는 BC96 항-IL-2R α 모노클로날 항체 또는 인간 IL-2R α 의 비-리간드 결합 영역에 대해 작용하는 M-A257 모노클로날 항체와 함께 인큐베이션하였다. BC96 또는 M-A257이 세포 표면 IL-2R α 에 결합하는 능력을 IL-2R α -형질감염된 CHO 세포를 사용하여 평가하였다.

도 15는 IL-2가 인간 IL-2/IL-2R α 융합 단백질과 관련하여 IL-2R α 의 IL-2 결합 부위와 상호작용함을 보여준다. 가변 글리신/세린 링커를 갖는 지시된 융합 단백질의 IL-2-생물활성을 CTLL 세포를 사용하여 평가하였다. Mut는 IL-2R α 가 Arg³⁵→Thr, Arg³⁶→Ser 돌연변이를 포함하는 융합 단백질을 의미한다. 웨스턴 블롯 분석은 모든 융합 단백질의 유사한 양을 확인하였다 (미도시).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0012] 본 발명은 이제 본 발명의 모든 실시양태가 아니라, 일부 실시양태가 제시되는 첨부 도면을 참조하여 이하에서 보다 상세히 설명될 것이다. 실제로, 이들 발명은 많은 상이한 형태로 구체화될 수 있고, 본원에서 제시되는 실시양태로 한정되는 것으로 해석되지 않아야 하고, 오히려, 이들 실시양태는 본 개시내용이 적용 가능한 법적 요건을 충족하도록 제공된다. 동일한 번호는 명세서 전체에 걸쳐 동일한 요소를 지칭한다.
- [0013] 진술한 설명 및 관련 도면에 제시된 교시내용의 이점을 갖는, 본원에서 제시되는 본 발명의 많은 변형 및 다른 실시양태는 본 발명이 관련된 기술의 통상의 기술자에게 떠오를 것이다. 따라서, 본 발명은 개시된 특정 실시양태로 제한되지 않고 변형 및 다른 실시양태는 첨부된 청구항들의 범위 내에 포함되도록 의도됨을 이해하여야 한다. 본원에서 특정 용어가 사용되었지만, 이들은 제한적인 목적이 아니라, 단지 일반적이고 기술적인 의미로 사용된다.
- [0014] I. 개요
- [0015] 현재의 기술은 약리학적 특성이 불량한 재조합 인터류킨-2 (IL-2)의 사용에 의존하고, 특히 짧은 반감기는 그의 유용성을 제한한다. 본원에서 제시되는 인터류킨-2/인터류킨-2 수용체 알파 (IL-2/IL-2R α) 융합 단백질은 재조합 IL-2 및 다른 IL-2 융합 단백질로부터 이들을 분리시키는 본질적인 특성을 갖는다. 첫째, IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 크기는 생체내에서 그의 반감기를 증가시킬 것이다. 둘째, IL-2/IL-2R α 융합 단백질과 관련된 IL-2와 IL-2R α (IL-2R의 하나의 하위단위) 사이의 약한 상호작용은 IL-2의 이용가능성을 연장하는 또 다른 메카니즘을 제공한다. 특정 작용 메카니즘으로 제한되지 않지만, IL-2 활성의 연장된 이용가능성은 IL-2 모이어티와 IL-2/IL-2R α 융합체의 IL-2R α 와의 및 IL-2R을 발현하는 세포와의 경쟁적 상호작용을 통해 발생할 수 있다.
- [0016] II. 인터류킨-2/인터류킨-2 수용체 알파 융합 단백질 및 이를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드
- [0017] 인터류킨-2 수용체 알파 (IL-2R α) 폴리펩티드의 세포외 도메인 또는 그의 기능적 변이체 또는 단편을 포함하거나 이로 이루어지는 제2 폴리펩티드에 인 프레임으로 융합된, 인터류킨-2 (IL-2) 또는 그의 기능적 변이체 또는 단편을 포함하는 제1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질이 제공된다.
- [0018] 본원에서 사용되는 바와 같이, "융합 단백질"은 적어도 2개의 이종성 폴리펩티드의 인 프레임 유전자 연결을 의미한다. 전사/번역시, 단일 단백질이 만들어진다. 이러한 방식으로, 다수의 단백질 또는 그의 단편이 단일 폴리펩티드로 통합될 수 있다. "작동가능하게 연결된"은 2개 이상의 요소 사이의 기능적 연결을 의미하고자 의도된다. 예를 들어, 두 폴리펩티드 사이의 작동가능한 연결은 단일 폴리펩티드 융합 단백질을 생성하기 위해 두 폴리펩티드를 인 프레임으로 함께 융합시킨다. 특정 측면에서, 상기 융합 단백질은 추가로 아래에서 상세히 논의되는 바와 같이 링커 서열을 포함할 수 있는 제3 폴리펩티드를 추가로 포함한다.
- [0019] IL-2/IL-2R α 융합 단백질 또는 그의 활성 변이체 또는 단편은 하기 특성/활성을 하나 이상 가질 수 있다: (1) 저용량 IL-2 기반 요법에서 조절 T 세포 (Treg)의 활성 증가 및/또는 면역 관용성 증가; (2) 고용량 요법에서 면역 반응 및 기억의 증가; (3) 재조합 IL-2에 비해 IL-2 이용가능성 증가; 및/또는 (4) 생체내에서 IL-2R 보유 림프구의 지속적인 IL-2 자극 증가. 이러한 활성 및 검정 방법은 본원의 다른 곳에서 보다 상세하게 개시된다. 예를 들어, 본원에서 제시되는 실시예 1을 참조한다.
- [0020] 하나의 비-제한적인 실시양태에서, IL-2/IL-2R α 융합 단백질 또는 그의 활성 변이체 또는 단편으로부터 유도된 Treg의 증가된 활성은 예를 들어 (1) CD4⁺ T 세포 구획에서 Treg의 증가된 제시 및 수; (2) IL-2 의존성 CD25의 상향조절; (3) 증식 마커 Ki67의 발현에 의해 평가된 증식 증가; (4) IL-2 의존성 최종 분화 KIrg1⁺ Treg 하위

세트의 증가된 분획을 포함하는 다양한 방식으로 검정될 수 있다. Treg에 대한 상기 효과는 예를 들어 비장 및 염증 체계에서 볼 수 있다.

[0021] 하나의 비-제한적인 실시양태에서, IL-2/IL-2R α 융합 단백질 또는 그의 활성 변이체 또는 단편은 T 이펙터/기억 반응의 증가를 통해 면역관용성 (tolerogenic) 및 면역 억제성 Treg 및 면역력을 증가시키고, 추가의 실시양태에서는 이것은 (1) 천연 IL-2 또는 재조합 IL-2에 비해 더 낮은 유효 수준의 IL-2 활성에서 상기 반응을 전달함으로써 개선된 약동학을 보이고/보이거나; (2) 천연 또는 재조합 IL-2보다 더 지속적인 생물학적 반응을 나타내고/나타내거나; (3) T 이펙터/기억 세포보다 더 낮은 수준의 용량에서 반응성인 Treg를 갖는 계층 (hierarchy)을 유지한다.

[0022] 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 천연 IL-2 또는 재조합 IL-2보다 개선된 활성을 갖는다. 예를 들어, IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 효과는 천연 또는 재조합 IL-2에 비해 약 2배, 5배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배, 90배, 100배, 150배, 200배 이상 더 낮은 IL-2 활성에서 면역관용성 Treg를 증가시킬 수 있다. 다른 실시양태에서, IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 Treg의 지속적인 증가 및 관련 특성을 유도하는데 천연 또는 재조합 IL-2보다 더 효과적이다.

[0023] 다양한 유기체로부터의 다양한 IL-2 및 IL-2R α 단편 및 변이체를 사용하여 본원에서 제공된 IL-2/IL-2R α 세포의 도메인 융합 단백질을 생성할 수 있다. 상기 성분은 본원의 다른 곳에서 보다 상세하게 논의된다. 비-제한적인 처리되지 않은 IL-2/IL-2R α 세포의 도메인 융합 단백질의 예는 서열식별번호: 17, 19, 21, 23, 25, 27, 36, 38, 44, 46, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60 및 61에 제시되고, IL-2/IL-R α 세포의 도메인 융합 단백질의 성숙 형태의 비-제한적인 예는 서열식별번호: 16, 18, 20, 22, 24, 26, 37, 39, 43, 45, 62 및 64에 제시된다. 상기 융합 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드의 비-제한적인 예는 서열식별번호: 29, 30, 31, 32, 33, 34, 42, 47, 48, 49, 63 및 65에 제시된다.

[0024] "분비 신호 서열"이라는 용어는 보다 큰 폴리펩티드의 성분으로서 보다 큰 폴리펩티드가 합성되는 세포의 분비 경로를 통과하도록 유도하는 폴리펩티드 ("분비 펩티드")를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 의미한다. 보다 큰 폴리펩티드는 일반적으로 분비 경로를 통한 수송 동안 분비 펩티드를 제거하기 위해 절단된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "성숙" 형태의 융합 단백질 또는 폴리펩티드는 분비 펩티드가 제거된 폴리펩티드의 프로세싱된 형태를 포함한다. 본원에서 사용된 "비프로세싱된" 형태의 융합 단백질은 분비 펩티드 서열을 보유한다.

[0025] IL-2/IL-R α 세포의 도메인 융합 단백질의 성숙 및 비프로세싱된 형태의 생물학적으로 활성인 단편 및 변이체 및 이를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드도 제공된다. 이러한 기능적 폴리펩티드 단편은 서열식별번호: 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 36, 37, 38, 39, 43, 44, 45, 46, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 또는 64 중 어느 하나의 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500개 또는 그 초과인 연속 아미노산을 포함할 수 있다. 대안적으로, 기능적 폴리펩티드 변이체는 서열식별번호: 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 36, 37, 38, 39, 43, 44, 45, 46, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 또는 64에 제시된 서열에 대해 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 포함할 수 있다.

[0026] IL-2/IL-R α 세포의 도메인 융합 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드의 활성 변이체 및 단편이 추가로 제공된다. 이러한 폴리뉴클레오타이드는 서열식별번호: 29, 30, 31, 32, 33, 34, 42, 47, 48, 49, 63 또는 65의 적어도 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 1000, 1100, 1200, 1300, 1500, 1800, 2000개의 연속 뉴클레오타이드, 또는 서열식별번호: 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 36, 37, 38, 39, 43, 44, 45, 46, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 또는 64에 제시된 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하고 기능적 IL-2/IL-R α 세포의 도메인 융합 단백질을 계속 코딩할 수 있다. 대안적으로, 기능적 폴리뉴클레오타이드는 서열식별번호: 29, 30, 31, 32, 33, 34, 42, 47, 48, 49, 63 또는 65에 제시된 서열에 대해 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성, 또는 서열식별번호: 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 36, 37, 38, 39, 43, 44, 45, 46, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62 또는 64에 제시된 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하고, 기능적 IL-2/IL-R α 세포의 도메인 융합 단백질을 계속 코딩할 수 있다.

[0027] 또한, IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 성분은 임의의 순서로 발견될 수 있다. 한 실시양태에서, IL-2 폴리펩티드는 N-말단에 있고, IL-2R α 의 세포의 도메인은 융합 단백질의 C-말단에 존재한다.

[0028] i. 인터류킨-2

- [0029] 본원에서 사용된 "인터류킨-2" 또는 "IL-2"는 영장류 (예를 들어, 인간) 및 설치류 (예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유동물 및 달리 나타내지 않으면 가축 또는 농업 포유동물을 비롯한 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 천연 또는 재조합 IL-2를 의미한다. 이 용어는 비프로세싱된 IL-2뿐만 아니라, 세포에서의 프로세싱에 의해 생성된 임의의 형태의 IL-2 (즉, 성숙한 형태의 IL-2)를 포함한다. 상기 용어는 또한 IL-2의 자연 발생 변이체 및 단편, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체 및 비-자연 발생 변이체를 포함한다. 인간 IL-2의 예시적인 성숙 형태의 아미노산 서열 (20개 아미노산의 신호 서열을 가짐)을 서열식별번호: 2에 제시한다. 비프로세싱된 인간 IL-2는 N-말단의 20개 아미노산의 신호 펩티드 (서열식별번호: 1)를 포함하고, 이것은 성숙 IL-2 분자에는 존재하지 않는다. 마우스 IL-2의 예시적인 성숙 형태의 아미노산 서열 (20개 아미노산의 신호 서열을 가짐)을 서열식별번호: 4에 제시한다. 비프로세싱된 마우스 IL-2는 N-말단의 20개 아미노산의 신호 펩티드 (서열식별번호: 3)를 포함하고, 이것은 성숙 IL-2 분자에는 존재하지 않는다. 도 2A 및 도 2B를 또한 참조한다. "야생형 IL-2"로도 불리는 "천연 IL-2"는 자연 발생 또는 재조합 IL-2를 의미한다.
- [0030] IL-2에 대한 추가의 핵산 및 아미노산 서열이 공지되어 있다. 예를 들어, 진뱅크(GenBank) 수탁 번호: Q7JFM2 (아오투스 레무리누스(*Aotus lemurinus*) (회색배 올빼미 원숭이)); Q7JFM5 (아오투스 낸시마아에(*Aotus nancymae*) (마 올빼미 원숭이)); P05016 (보스 타우루스(*Bos taurus*) (소)); Q29416 (카니스 파밀리아리스(*Canis familiaris*) (개) (카니스 루푸스 파밀리아리스(*Canis lupus familiaris*))); P36835 (카프라 히르쿠스(*Capra hircus*) (염소)); 및 P37997 (에쿠우스 카발루스(*Equus caballus*) (말))을 참조한다.
- [0031] IL-2의 생물학적 활성 단편 및 변이체도 제공된다. 이러한 IL-2 활성 변이체 또는 단편은 IL-2 활성을 보유할 것이다. "IL-2의 생물학적 활성"이란 용어는 IL-2 수용체 보유 림프구를 자극하는 능력을 포함하고 이로 제한되지 않는 IL-2의 하나 이상의 생물학적 활성을 의미한다. 이러한 활성은 시험관내에서 및 생체내에서 둘 다 측정될 수 있다. IL-2는 면역 활성의 전반적인 조절자이고, 본원에서 제시된 효과는 상기 활성의 총합이다. 예를 들어, 이것은 생존 활성 (Bcl-2)을 조절하고, T 이펙터 활성 (IFN-감마, 그랜자민 B 및 페르포린)을 유도하고, T 조절 활성 (FoxP3)을 촉진한다. 예를 들어, 그 전부가 본원에 참고로 포함된 문헌 [Malek et al. (2010) *Immunity* 33(2):153-65]을 참조한다.
- [0032] IL-2의 생물학적 활성 변이체가 공지되어 있다. 예를 들어, 각각 본원에 참고로 포함된 미국 특허 출원 공개 20060269515 및 20060160187 및 WO 99/60128을 참조한다.
- [0033] IL-2의 생물학적 활성 단편 및 변이체는 본원에 개시된 융합 단백질에서 사용될 수 있다. 상기 기능적 단편은 서열식별번호: 1, 2, 3 또는 4의 적어도 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150개 또는 그 초과인 연속 아미노산을 포함할 수 있다. 대안적으로, 기능적 변이체는 서열식별번호: 1, 2, 3 또는 4에 제시된 서열에 대해 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 포함할 수 있다.
- [0034] IL-2 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드의 활성 변이체 및 단편이 추가로 제공된다. 이러한 폴리뉴클레오타이드는 서열식별번호: 1, 2, 3 또는 4를 코딩하는 폴리펩티드의 적어도 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700개의 연속 뉴클레오타이드를 포함하고, IL-2 활성을 갖는 단백질을 계속 코딩할 수 있다. 대안적으로, 기능적 폴리뉴클레오타이드는 서열식별번호: 1, 2, 3 또는 4에 제시된 아미노산 서열을 코딩하는 폴리펩티드에 대해 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 포함하고, 기능적 IL-2 폴리펩티드를 계속 코딩할 수 있다.
- [0035] *ii. 인터류킨-2 수용체 알파*
- [0036] 본원에서 사용되는 "CD25" 또는 "IL-2 수용체 α" 또는 "IL-2Rα"라는 용어는 영장류 (예를 들어, 인간) 및 설치류 (예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유동물 및 달리 나타내지 않으면 가축 또는 농업 포유동물을 비롯한 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 천연 또는 재조합 IL-2Rα를 의미한다. 상기 용어는 또한 IL-2Rα의 자연 발생 변이체, 예를 들어 스플라이스 변이체 또는 대립유전자 변이체 또는 비-자연 발생 변이체를 포함한다. 인간 IL-2는 그의 수용체 시스템인 IL-2R을 통한 신호전달을 통해 그의 생물학적 효과를 발휘한다. IL-2 및 그의 수용체 (IL-2R)는 면역 반응에 중요한 T-세포 증식 및 다른 기본적인 기능에 필요하다. IL-2R은 알파 (p55), 베타 (p75) 및 감마 (p65) 체인 3개의 비공유 연결된 타입 I 막횡단 단백질로 이루어진다. 인간 IL-2R 알파 체인은 219개 아미노산의 세포외 도메인, 19개 아미노산의 막횡단 도메인 및 13개 아미노산의 세포내 도메인을 함유한다. IL-2Rα (IL-2R-α)의 분비된 세포외 도메인은 본원에 기재된 융합 단백질에 사용될 수 있다.

- [0037] 인간 IL-2R α 의 예시적인 성숙 형태의 아미노산 서열은 서열식별번호: 6에 제시된다. 비프로세싱된 인간 IL-2R α 는 서열식별번호: 5에 제시된다. 서열식별번호: 6의 세포의 도메인은 서열식별번호: 7에 제시된다. 예시적인 성숙 형태의 마우스 IL-2R α 의 아미노산 서열은 서열식별번호: 9에 제시된다. 비프로세싱된 마우스 IL-2R α 는 서열식별번호: 8에 제시된다. 서열식별번호: 9의 세포의 도메인은 서열식별번호: 10에 제시된다. "야생형 IL-2R α "로도 지칭되는 "천연 IL-2R α "는 자연 발생 또는 재조합 IL-2R α 를 의미한다. 천연 인간 IL-2R α 분자의 서열은 서열식별번호: 5 및 6에 제시된다.
- [0038] IL-2R α 에 대한 핵산 및 아미노산 서열은 공지되어 있다. 예를 들어, 각각 본원에 참고로 포함된 진뱅크 수탁 번호 NP_001030597.1 (피. 트로글로디테스(*P. troglodytes*)); NP_001028089.1 (엠. 몰라타(*M. mulatta*)); NM_001003211.1 (씨. 루푸스(*C. lupus*)); NP_776783.1 (비. 타우루스(*B. taurus*)); NP_032393.3 (엠. 무스쿨루스(*M. musculus*)); 및 NP_037295.1 (알. 노르베기쿠스(*R. norvegicus*))을 참조한다.
- [0039] IL-2R α 의 세포의 도메인의 생물학적 활성 단편 및 변이체도 제공된다. 이러한 IL-2R α 세포의 도메인 활성 변이체 또는 단편은 IL-2R α 세포의 도메인 활성을 유지할 것이다. 어구 "IL-2R α 세포의 도메인의 생물학적 활성"은 IL-2 수용체 반응 세포에서 세포내 신호전달을 향상시키는 능력을 포함하고 이로 제한되지 않는 IL-2R α 의 세포의 도메인의 하나 이상의 생물학적 활성을 지칭한다. IL-2R α 의 생물학적 활성 단편 및 변이체의 비-제한적인 예는 예를 들어 본원에 참고로 포함된 문헌 [Robb et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:5654-5658, 1988]에 개시되어 있다.
- [0040] IL-2R α 의 세포의 도메인의 생물학적 활성 단편 및 변이체는 본원에 개시된 융합 단백질에서 사용될 수 있다. 상기 기능적 단편은 서열식별번호: 6, 9, 7, 10, 5 또는 8 중 어느 하나의 세포의 도메인의 적어도 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 215개 또는 그 초과 연속 아미노산을 포함할 수 있다. 대안적으로, 기능적 변이체는 서열식별번호: 6, 9, 7, 10, 5 또는 8에 제시된 아미노산 서열에 대해 적어도 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 포함할 수 있다.
- [0041] 한 실시양태에서, 본원에서 제공되는 융합 단백질은 IL-2R α 의 세포의 도메인 내에 적어도 하나의 돌연변이를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, IL-2R α 의 35번 위치의 아르기닌은 트레오닌으로 및/또는 IL-2R α 의 36번 위치의 아르기닌은 세린으로 돌연변이될 수 있다. 이러한 융합 단백질은 IL-2R α 의 세포의 도메인에서 이들 돌연변이를 포함하지 않는 융합 단백질에 비해 및/또는 천연 또는 재조합 IL-2에 비해 증가된 IL-2 활성을 가질 수 있다. IL-2R α 의 세포의 도메인 내에 돌연변이를 갖는 IL-2R α 를 포함하는 예시적인 융합 단백질의 아미노산 서열은 서열식별번호: 62 및 64에 제시된다. 한 실시양태에서, 융합 단백질은 서열식별번호: 62 또는 64 중 어느 하나의 아미노산 서열; 또는 서열식별번호: 62 또는 64 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 85%, 90% 또는 95%의 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0042] IL-2R α 의 세포의 도메인을 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 활성 변이체 및 단편이 추가로 제공된다. 이러한 폴리뉴클레오티드는 서열식별번호: 6, 9, 7, 10, 5 또는 8을 코딩하는 폴리펩티드의 적어도 100, 200, 300, 400, 500, 600개 또는 그 초과 연속 뉴클레오티드를 포함하고 IL-2R α 의 세포의 도메인 활성을 갖는 단백질을 계속 코딩할 수 있다. 대안적으로, 기능적 폴리뉴클레오티드는 서열식별번호: 6, 9, 7, 10, 5 또는 8에 제시된 아미노산 서열을 코딩하는 폴리펩티드에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 포함하고, IL-2R α 의 세포의 도메인 활성을 갖는 단백질을 계속 코딩할 수 있다.
- [0043] *iii. 추가의 성분*
- [0044] IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 추가의 요소를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 요소는 융합 단백질의 발현을 돕고/돕거나, 융합 단백질의 분비를 돕고/돕거나, 융합 단백질의 안정성을 개선하고/하거나, 단백질의 보다 효율적인 정제를 가능하게 하고/하거나 융합 단백질의 활성을 조절할 수 있다.
- [0045] 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드와 관련하여 "이종성"은 상이한 단백질 또는 폴리뉴클레오티드로부터 유래된 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드이다. 융합 단백질의 추가의 성분은 융합 단백질의 다른 폴리펩티드 성분과 동일한 유기체로부터 유래될 수 있거나, 또는 추가의 성분은 융합 단백질의 다른 폴리펩티드 성분과 상이한 유기체로부터 유래될 수 있다.
- [0046] 한 실시양태에서, IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 IL-2 폴리펩티드와 IL-2R α 폴리펩티드 사이에 위치하는 링커 서열을 포함한다. 링커는 임의의 길이일 수 있고, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 50 또는 60개 또는 그 초과 아미노

산을 포함한다. 한 실시양태에서, 링커 서열은 글리신 아미노산 잔기를 포함한다. 다른 경우에, 링커 서열은 글리신 및 세린 아미노산 잔기의 조합을 포함한다. 상기 글리신/세린 링커는 펩티드 GGS 또는 GGGGS 또는 제시된 이들 펩티드의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과 반복부를 포함하는 이들의 반복부를 포함하고 이로 제한되지 않는 아미노산 잔기의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들어, 링커 서열은 GGGSGGGSGGGGS (서열식별번호: 13) ((Gly₃Ser)₃으로도 나타냄); GGGSGGGSGGGSGGGGS (서열식별번호: 11) ((Gly₃Ser)₄로도 나타냄); 또는 (Gly₃Ser)₅; (Gly₃Ser)₆; (Gly₃Ser)₇ 등을 포함할 수 있다. 링커 서열은 서열식별번호: 50에 제시된 (Gly₄Ser)₃; GGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS (서열식별번호: 40) ((Gly₄Ser)₄로도 나타냄); GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS (서열식별번호: 41) ((Gly₄Ser)₅로도 나타냄); (Gly₄Ser)₂, (Gly₄Ser)₁, (Gly₄Ser)₆; (Gly₄Ser)₇; (Gly₄Ser)₈ 등을 추가로 포함할 수 있다. 또한, 임의의 링커의 활성 변이체 및 단편이 본원에 개시된 융합 단백질에 사용될 수 있다.

[0047] 또한, IL-2/IL-2R α 융합 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 융합 단백질의 번역을 돕는 추가의 요소를 포함할 수 있음이 또한 인식된다. 이러한 서열은 예를 들어, 융합 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 5' 말단에 부착된 코작 (Kozak) 서열을 포함한다. 코작 컨센서스 서열은 번역 과정의 개시에서 역할을 수행하고 컨센서스 (gcc)gccRccAUGG (서열식별번호: 35)를 갖는 진핵 mRNA 상에 발생하는 서열이고; 여기서, (1) 소문자는 염기가 변할 수 있는 위치에서 가장 통상적인 염기를 나타내고; (2) 대문자는 고도로 보존된 염기를 나타내고, 즉, 'AUGG' 서열은 변하지 않거나, 변경이 존재하는 경우에도 매우 드물고, 예외적으로, IUPAC 모호성 부호 'R'은 퓨린 (아데닌 또는 구아닌)이 이 위치에서 정상적으로 관찰됨을 나타내고; (3) 괄호 안의 서열 ((gcc))은 불확실한 의미를 갖는다. 한 실시양태에서, 코작 서열은 서열식별번호: 53에 제시된 서열을 포함한다.

[0048] 하나의 비-제한적인 실시양태에서, IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 서열식별번호: 28에 제시된 바와 같은 IL-2 리더에 최적화된 코작 서열 또는 그의 기능적 변이체 또는 단편을 포함한다. 코작 서열의 기능적 변이체 또는 단편은 리더가 없는 서열로부터의 번역 수준과 비교할 때 단백질의 번역을 증가시키는 능력을 보유할 것이다. 이러한 기능적 단편은 코작 서열의 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40개의 연속 뉴클레오티드 서열 또는 식별번호: 28 또는 53에 제시된 서열을 포함할 수 있다. 대안적으로, 기능적 변이체는 코작 서열 또는 서열식별번호: 28 또는 53에 제시된 서열에 대해 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 포함할 수 있다.

[0049] 또 다른 실시양태에서, IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 폴리펩티드의 정제를 돕기 위해 C-말단에 하나 이상의 태그를 포함한다. 상기 태그는 알려져 있고, 예를 들어, 히스티딘 태그를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 6X His 태그가 사용된다. 또한, 추가의 링커 서열이 융합 단백질과 His 태그 사이에서 사용될 수 있다.

[0050] IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 비-제한적인 실시양태가 도 1, 도 2A, 및 도 2B에 제시되어 있다. 이러한 융합 단백질은 리더 펩티드, IL-2 또는 그의 기능적 변이체 또는 단편, 가변 링커, IL-2R α , 글리신 링커, 6x his 태그 및 2개의 종결 코돈을 포함한다.

[0051] iv. 변이체 및 단편

[0052] a. 폴리뉴클레오티드

[0053] IL-2/IL-2R α 세포의 도메인 융합 단백질 또는 그 안에 함유된 다양한 성분 (즉, IL-2R α 세포의 도메인, IL-2R α 폴리펩티드, 링커 서열 및/또는 코작 서열)을 코딩하는 폴리뉴클레오티드의 단편 및 변이체는 본 발명의 다양한 방법 및 조성물에 사용될 수 있다. "단편"은 폴리뉴클레오티드의 일부, 따라서 이에 의해 코딩되는 단백질 또는 폴리펩티드의 일부가 의도된다. 폴리뉴클레오티드의 단편은, 천연 단백질의 생물학적 활성을 보유하고 따라서 IL-2 활성, IL-2R α 세포의 도메인 활성, IL-2/IL-2R α 융합 단백질 활성을 갖는 단백질 단편을 코딩할 수 있거나, 또는 링커 서열을 코딩할 경우 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 요구되는 활성을 제공한다.

[0054] IL-2R α 세포의 도메인, IL-2 폴리펩티드, IL-2/IL-2R α 융합 단백질, 코작 서열 또는 링커 서열의 생물학적 활성 부분은 IL-2R α 세포의 도메인 또는 IL-2 폴리펩티드의 일부를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 중 하나의 일부를 단리하고, 폴리펩티드의 코딩되는 부분을 발현시키고 (예를 들어, 시험관내에서 재조합 발현에 의해), IL-2R α 세포의 도메인 및/또는 IL-2 폴리펩티드의 일부의 활성 또는 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 활성을 평가함으로써 제조될 수 있다.

[0055] "변이체" 서열은 고도의 서열 유사성을 갖는다. 폴리뉴클레오티드의 경우, 보존적 변이체는 유전자 코드의 축퇴성으로 인해 IL-2R α 세포의 도메인 폴리펩티드, IL-2 폴리펩티드, IL-2/IL-2R α 융합 단백질, 또는 링커 서

열 중 하나의 아미노산 서열을 코딩하는 서열을 포함한다. 이들과 같은 변이체는 예를 들어 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR) 및 혼성화 기술과 같은 잘 알려진 분자생물학 기술을 사용하여 확인될 수 있다. 변이체 폴리뉴클레오티드는 또한 예를 들어 부위 지정 돌연변이 유발을 이용하여 생성되지만 IL-2R α 세포의 도메인, IL-2 폴리펩티드, IL-2/IL-2R α 융합 단백질, 코작 서열 또는 링커 서열을 계속 코딩하는 것과 같은 합성 유래 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0056] *b. 폴리펩티드*

[0057] "변이체" 단백질은 천연 단백질의 N-말단 및/또는 C-말단에 하나 이상의 아미노산의 결실 (소위 말단절단 (truncation)) 또는 부가; 천연 단백질의 하나 이상의 부위에서 하나 이상의 아미노산의 결실 또는 부가; 또는 천연 단백질의 하나 이상의 부위에서 하나 이상의 아미노산의 치환에 의해 천연 단백질로부터 유래된 단백질을 의미한다. 변이체 단백질은 생물학적으로 활성이고, 즉 요구되는 생물학적 활성, 즉 IL-2/IL-2R α 융합 단백질 활성, IL-2 활성 또는 IL-2R α 세포의 도메인 활성을 계속 보유한다. 이러한 변이체는 예를 들어 유전자 다형성 또는 인간 조작으로부터 생성될 수 있다. IL-2/IL-2R α 융합 단백질 또는 그의 성분 중 어느 하나 (즉, IL-2R α 세포의 도메인 폴리펩티드, IL-2 폴리펩티드 또는 링커 서열)의 생물학적 활성 변이체는 본원의 다른 곳에서 설명되는 서열 정렬 프로그램 및 파라미터에 의해 결정되는 바와 같이 천연 단백질의 아미노산 서열에 대해 적어도 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과와 서열 동일성을 가질 것이다. 단백질의 생물학적 활성 변이체는 그 단백질과 1 내지 15개의 아미노산 잔기, 1 내지 10개, 6 내지 10개, 5개, 4개, 3개, 2개, 또는 심지어 1개의 아미노산 잔기만큼 적은 아미노산 잔기가 상이할 수 있다.

[0058] 단백질은 아미노산 치환, 결실, 말단절단 및 삽입을 포함하는 다양한 방법으로 변경될 수 있다. 이러한 조작 방법은 일반적으로 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, IL-2R α 세포의 도메인, IL-2 폴리펩티드, IL-2/IL-2R α 융합 단백질, 또는 링커 서열의 아미노산 서열 변이체는 DNA에서의 돌연변이에 의해 제조될 수 있다. 돌연변이 유발 및 뉴클레오티드 서열 변경을 위한 방법은 관련 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌 [Kunkel (1985) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:488-492]; [Kunkel et al. (1987) Methods in Enzymol. 154:367-382]; 미국 특허 4,873,192; [Walker and Gaastra, eds. (1983) Techniques in Molecular Biology (MacMillan Publishing Company, New York)] 및 이들에서 인용된 참고 문헌을 참조한다. 관심 단백질의 생물학적 활성에 영향을 미치지 않는 적절한 아미노산 치환에 대한 지침은 본원에 참고로 포함되는 문헌 [Dayhoff et al. (1978) Atlas of Protein Sequence and Structure (Natl. Biomed. Res. Found., Washington, D.C.)]의 모델에서 찾을 수 있다. 한 아미노산을 유사한 특성을 갖는 또 다른 아미노산으로 교환하는 것과 같은 보존적 치환이 바람직할 수 있다.

[0059] 따라서, 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드는 자연 발생 서열, "천연" 서열 및 돌연변이체 형태를 포함할 수 있다. 마찬가지로, 본 발명의 방법에 사용되는 단백질은 자연 발생 단백질뿐만 아니라 그의 변이 및 변형된 형태를 포함한다. 이러한 변이체는 제조할 사건을 수행하는 능력을 계속 보유할 것이다. 일반적으로, 변이체 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드에서 이루어진 돌연변이는 서열을 판독 프레임으로부터 벗어나지 않도록 하여야 하고/하거나, 2차 mRNA 구조를 생성할 수 있는 상보성 영역을 생성하지 않아야 한다. 유럽 특허 출원 공개 75,444를 참조한다.

[0060] 변이체 폴리뉴클레오티드 및 단백질은 또한 DNA 서플링과 같은 돌연변이 및 제조할 유발 절차로부터 유래된 서열 및 단백질을 포함한다. 이러한 절차를 통해, 하나 이상의 상이한 IL-2R α 세포의 도메인 또는 IL-2 코딩 서열을 조작하여 원하는 특성을 갖는 새로운 IL-2R α 세포의 도메인 또는 IL-2 폴리펩티드를 생성할 수 있다. 이러한 방식으로, 재조합 폴리뉴클레오티드의 라이브러리는 실질적인 서열 동일성을 갖고 시험관내 또는 생체내에서 상동성 재조합될 수 있는 서열 영역을 포함하는 관련 서열 폴리뉴클레오티드의 집단으로부터 생성된다. 그러한 DNA 서플링을 위한 전략은 관련 기술 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Stemmer (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:10747-10751]; [Stemmer (1994) Nature 370:389-391]; [Cramer et al. (1997) Nature Biotech. 15:436-438]; [Moore et al. (1997) J. Mol. Biol. 272:336-347]; [Zhang et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:4504-4509]; [Cramer et al. (1998) Nature 391:288-291]; 및 미국 특허 5,605,793 및 5,837,458을 참조한다.

[0061] *III. IL-2/IL-2R α 융합 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드 및 그의 제조 방법*

[0062] 조성물은 또한 상기 본원에 기재된 다양한 융합 단백질 및 그의 변이체 및 단편을 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 및 발현 카세트가 추가로 개시된

다. 발현 카세트는 일반적으로 폴리뉴클레오티드에 작동가능하게 연결된 프로모터 및 전사 및 번역 종결 부위를 포함할 것이다.

[0063] 용어 "폴리뉴클레오티드"의 사용은 본 발명을 DNA를 포함하는 폴리뉴클레오티드로 제한하려는 것이 아니다. 통상의 기술자는 폴리뉴클레오티드가 리보뉴클레오티드 및 리보뉴클레오티드와 데옥시리보뉴클레오티드의 조합물을 포함할 수 있음을 인식할 것이다. 이러한 데옥시리보뉴클레오티드 및 리보뉴클레오티드는 자연 발생 분자 및 합성 유사체를 모두 포함한다.

[0064] "단리된" 또는 "정제된" 폴리뉴클레오티드 또는 단백질, 또는 그의 생물학적 활성 부분은 그의 천연 환경에서 발견되는 폴리뉴클레오티드 또는 단백질에 정상적으로 동반되거나 이들과 상호작용하는 성분을 실질적으로 또는 본질적으로 함유하지 않는다. 따라서, 단리되거나 정제된 폴리뉴클레오티드 또는 단백질은 재조합 기술에 의해 생산될 때 다른 세포 물질 또는 배양 배지가 실질적으로 없거나 또는 화학적으로 합성될 때 화학적 전구체 또는 다른 화학 물질이 실질적으로 없다. 최적으로는, "단리된" 폴리뉴클레오티드는 그로부터 폴리뉴클레오티드가 유래되는 유기체의 게놈 DNA에서 자연적으로 폴리뉴클레오티드의 측면에 위치하는 서열 (즉, 폴리뉴클레오티드의 5' 및 3' 말단에 위치하는 서열) (최적으로는 단백질 코딩 서열)이 존재하지 않는다. 예를 들어, 다양한 실시양태에서, 단리된 폴리뉴클레오티드는 그로부터 폴리뉴클레오티드가 유래되는 세포의 게놈 DNA에서 자연적으로 폴리뉴클레오티드의 측면에 위치하는 약 5 kb, 4 kb, 3 kb, 2 kb, 1 kb, 0.5 kb 또는 0.1 kb 미만의 뉴클레오티드 서열을 함유할 수 있다. 세포 물질이 실질적으로 없는 단백질은 약 30%, 20%, 10%, 5% 또는 1% (건조 중량 기준) 미만의 오염 단백질을 갖는 단백질의 제제를 포함한다. 본 발명의 단백질 또는 그의 생물학적 활성 부분이 재조합 방식으로 생산될 때, 최적의 배양 배지는 약 30%, 20%, 10%, 5% 또는 1% (건조 중량 기준) 미만의 화학적 전구체 또는 비-관심 단백질 화학 물질을 제시한다.

[0065] 관련 기술 분야의 기술 내의 통상적인 분자 생물학, 미생물학 및 재조합 DNA 기술이 본원에서 사용될 수 있다. 이러한 기술은 문헌에 충분히 설명되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Sambrook et al., "Molecular Cloning: A Laboratory Manual" (1989); Current Protocols in Molecular Biology" Volumes I-III [Ausubel, R.M., ed. (1994)]]; ["Cell Biology: A Laboratory Handbook" Volumes I-III [J.E. Celis, ed. (1994)]]; ["Current Protocols in Immunology" Volumes I-III [Coligan, J.E., ed. (1994)]]; ["Oligonucleotide Synthesis" (M.J. Gait ed. 1984)]]; ["Nucleic Acid Hybridization" [B.D. Hames & S.J. Higgins eds. (1985)]]; ["Transcription And Translation" [B.D. Hames & S.J. Higgins, eds. (1984)]]; ["Animal Cell Culture" [R.I. Freshney, ed. (1986)]]; ["Immobilized Cells And Enzymes" [IRL Press, (1986)]]; [B. Perbal, "A Practical Guide To Molecular Cloning" (1984)]을 참조한다.

[0066] 프로모터에 작동가능하게 연결된 상기 설명한 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터도 본원에서 제공된다. 뉴클레오티드 서열은 발현 제어 서열이 그 서열의 전사 및 번역을 제어하고 조절할 때 발현 제어 서열 (예를 들어, 프로모터)에 "작동가능하게 연결"된 것이다. 뉴클레오티드 서열을 언급 할 때 용어 "작동가능하게 연결된"은 발현되는 뉴클레오티드 서열 앞에 적절한 개시 신호 (예를 들어, ATG)를 갖는 것과 발현 제어 서열의 제어 하에 서열의 발현 및 서열에 의해 코딩된 요구되는 생성물의 생산을 허용하도록 정확한 판독 프레임을 유지하는 것을 포함한다. 재조합 핵산 분자 내로 삽입하고자 하는 유전자가 적절한 개시 신호를 함유하지 않으면, 그러한 개시 신호를 유전자 앞에 삽입할 수 있다. "벡터"는 또 다른 핵산 절편이 부착되어 부착된 절편의 복제를 일으킬 수 있는 플라스미드, 파지 또는 코스미드와 같은 레플리콘이다. 프로모터는 박테리아, 효모, 곤충 또는 포유동물 프로모터일 수 있거나 이와 동일할 수 있다. 또한, 벡터는 플라스미드, 코스미드, 효모 인공 염색체 (YAC), 박테리오파지 또는 진핵 바이러스 DNA일 수 있다.

[0067] 단백질 발현에 유용한 것으로 관련 기술 분야에 공지된 다른 많은 벡터 백본이 사용될 수 있다. 이러한 벡터는 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는다: 아데노바이러스, 원숭이 바이러스 40 (SV40), 사이토메갈로바이러스 (CMV), 마우스 유방 종양 바이러스 (MMTV), 몰로니 무린 백혈병 바이러스, DNA 전달 시스템, 즉 리포솜 및 발현 플라스미드 전달 시스템. 또한, 한 클래스의 벡터는 소 파필로마 바이러스, 폴리오마 바이러스, 마콜로바이러스, 레트로바이러스 또는 쉘리키 포레스트 바이러스와 같은 바이러스 유래의 DNA 요소를 포함한다. 이러한 벡터는 상업적으로 수득되거나 관련 기술 분야에 공지된 방법에 의해 설명된 서열로부터 조합될 수 있다.

[0068] 적합한 숙주 세포의 벡터를 포함하는 폴리펩티드의 생산을 위한 숙주 벡터 시스템이 본원에서 제공된다. 적합한 숙주 세포는 원핵 세포 또는 진핵 세포, 예를 들어 박테리아 세포 (그람 양성 세포 포함), 효모 세포, 진균 세포, 곤충 세포 및 동물 세포를 포함하고 이로 제한되지 않는다. 마우스 섬유모세포 NIH 3T3, CHO 세포, HeLa 세포, Ltk⁻ 세포 등을 포함하고 이로 제한되지 않는 많은 포유동물 세포가 숙주로서 사용될 수 있다. 추가의

동물 세포, 예컨대 R1.1, B-W 및 L-M 세포, 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포 (예를 들어, COS 1, COS 7, BSC1, BSC40 및 BMT10), 곤충 세포 (예를 들어, Sf9) 및 조직 배양액 내의 인간 세포 및 식물 세포가 또한 사용될 수 있다.

[0069] 매우 다양한 숙주/발현 벡터 조합이 본원에 제시된 폴리뉴클레오티드 서열을 발현하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 유용한 발현 벡터는 염색체, 비-염색체 및 합성 DNA 서열의 절편으로 이루어질 수 있다. 적합한 벡터는 SV40의 유도체 및 공지된 박테리아 플라스미드, 예를 들어 이. 콜라이(*E. coli*) 플라스미드 col E1, pCR1, pBR322, pMB9 및 이들의 유도체, RP4와 같은 플라스미드; 파지 DNAs, 예를 들어 파지 λ 의 많은 유도체, 예를 들어 NM989 및 기타 파지 DNA, 예를 들어 M13 및 점유형 단일 가닥 파지 DNA; 효모 플라스미드, 예컨대 2 μ 플라스미드 또는 그의 유도체; 진핵 세포에서 유용한 벡터, 예컨대 곤충 또는 포유동물 세포에서 유용한 벡터; 플라스미드 및 파지 DNA의 조합으로부터 유래된 벡터, 예컨대 파지 DNA 또는 다른 발현 제어 서열을 사용하도록 변형된 플라스미드 등을 포함한다.

[0070] 매우 다양한 발현 제어 서열 (작동가능하게 연결된 뉴클레오티드 서열의 발현을 제어하는 서열) 중 임의의 서열을 이들 벡터에 사용하여 본원에서 제공된 폴리뉴클레오티드 서열을 발현시킬 수 있다. 그러한 유용한 발현 제어 서열은 예를 들어 SV40, CMV, 우두, 폴리오마 또는 아데노바이러스의 초기 또는 후기 프로모터, lac 시스템, trp 시스템, TAC 시스템, TRC 시스템, LTR 시스템, 파지 λ 의 주요 오퍼레이터 및 프로모터 영역, fd 코트 단백질의 제어 영역, 3-포스포글리세레이트 키나제 또는 다른 당분해 효소의 프로모터, 산 포스파타제 (예를 들어, Pho5)의 프로모터, 효모 α -교배 인자의 프로모터, 및 원핵 또는 진핵 세포 또는 그의 바이러스의 유전자 발현을 제어하는 것으로 알려진 기타 서열, 및 이들의 다양한 조합을 포함한다.

[0071] 모든 벡터, 발현 제어 서열 및 숙주가 본원에 제공된 폴리뉴클레오티드 서열을 발현하기 위해 동등하게 잘 기능하는 것은 아니라는 것을 이해할 것이다. 또한, 모든 숙주가 동일한 발현 시스템으로 동등하게 잘 기능하는 것은 아니다. 그러나, 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 원하는 발현을 달성하기 위해 과도한 실험을 수행하지 않고 적절한 벡터, 발현 제어 서열 및 숙주를 선택할 수 있을 것이다. 예를 들어, 벡터를 선택할 때, 숙주는 벡터가 그 안에서 기능을 수행해야 하기 때문에 숙주를 고려해야 한다. 벡터의 카피수, 카피수를 제어하는 능력 및 항생제 마커와 같은 벡터에 의해 코딩되는 임의의 다른 단백질의 발현도 고려될 것이다.

[0072] 발현 제어 서열을 선택할 때, 다양한 인자들이 일반적으로 고려될 것이다. 이들 인자는 예를 들어 시스템의 상대적인 강도, 그의 제어 가능성, 및 특히 잠재적인 2차 구조와 관련하여 발현되는 특정 뉴클레오티드 서열 또는 유전자와의 상용성을 포함한다. 적합한 단세포 숙주는 그의 선택된 벡터와의 상용성, 그의 분비 특성, 단백질을 정확하게 폴딩하는 그의 능력, 그의 발효 요건, 및 발현되는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 생성물의 숙주에 대한 독성 및 발현 산물의 정제 용이성을 고려하여 선택될 것이다.

[0073] 발현 카세트를 제조할 때, 폴리뉴클레오티드 서열을 적절한 배향으로, 적절한 경우 적절한 관독 프레임으로 제공하기 위해 다양한 폴리뉴클레오티드를 조작할 수 있다. 이러한 목적으로, 어댑터 또는 링커를 사용하여 폴리뉴클레오티드를 연결할 수 있거나 또는 편리한 제한 부위, 불필요한 DNA의 제거, 제한 부위의 제거 등을 제공하기 위한 조작이 수반될 수 있다. 예를 들어, 2개의 글리신과 같은 링커가 폴리펩티드 사이에 부가될 수 있다. atg 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 메티오닌 잔기는 유전자 전사의 개시를 허용하도록 부가될 수 있다. 이를 위해, 시험관내 돌연변이 유발, 프라이머 복구, 제한, 어닐링, 재치환, 예를 들어 염기전이 (transition) 및 염기전환 (transversion)이 포함될 수 있다.

[0074] 폴리펩티드의 생산을 허용하는 적절한 조건 하에 숙주 세포에서 본원에 개시된 융합 단백질을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 발현시키고 그렇게 생산된 폴리펩티드를 회수하는 것을 포함하는, 폴리펩티드의 제조 방법이 추가로 제공된다.

[0075] IV. 사용 방법

[0076] 면역 반응을 조절하기 위한 다양한 방법이 제공된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조절"은 제시된 활성 또는 반응의 유도, 억제, 강화, 상승, 증가 또는 감소를 포함한다.

[0077] "대상체"는 포유동물, 예를 들어 영장류, 인간, 농경 및 가축 동물, 예컨대 개, 고양이, 소, 말, 돼지, 양 등 (그러나 이로 제한되지 않음)을 의미한다. 한 실시양태에서, 본원에서 제공되는 제약 제제로 치료되는 대상체는 인간이다.

[0078] IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 "치료 유효량"은 원하는 생물학적 반응을 유도하기에 충분한 IL-2/IL-2R α 융합 단

백질의 양을 지칭한다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 효과적인 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 절대량은 원하는 생물학적 중점, 전달되는 IL-2/IL-2R α 융합 단백질, 표적 세포 또는 조직 등과 같은 요인에 따라 상이할 수 있다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 유효량이 단일 용량으로 투여될 수 있거나 또는 다중 용량 (즉, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10회 또는 그 초과)의 투여에 의해 달성될 수 있음을 추가로 이해할 것이다.

[0079] i. 면역 반응을 증가시키는 방법

[0080] 대상체에서 면역 반응을 증가시키기 위한 다양한 방법이 제공된다. 상기 방법은 치료 유효량의 IL-2/IL-2R α 융합 단백질을 면역 반응의 증가를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 따라서, 특정 실시양태에서, 보다 많은 용량의 IL-2의 일시적인 적용은 면역 이펙터 및 기억 반응을 증가시키는데 사용된다.

[0081] 다양한 IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 항원에 대한 면역 반응을 향상시키기 위해 항원과 조합하여 사용될 수 있음이 또한 인식된다. 따라서, IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 특히 세포 매개 면역 기억을 증가시키기 위한 백신 아주반트(adjuvant)로서 사용될 수 있다.

[0082] 예를 들어, IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 백신 제제를 향상시키는데 사용될 수 있다. 따라서, 다양한 IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 항암 백신 또는 면역원성이 낮은 백신의 효능을 증가시키는데 유용하다. 추가로, (i) 치료 유효량의 IL-2/IL-2R α 융합 단백질을 대상체에게 투여하고, (ii) 대상체에게 백신을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 백신의 효능 또는 면역원성을 향상시키거나, 또는 대상체에서 백신에 대한 억제된 면역 반응을 극복하는 방법이 제공된다.

[0083] "백신"은 대상체에서 특정 면역 반응 (또는 면역원성 반응)을 자극하는데 유용한 조성물을 의미한다. 일부 실시양태에서, 면역원성 반응은 보호성이거나 또는 보호 면역을 제공한다. 예를 들어, 질병을 유발하는 유기체의 경우, 백신은 백신이 작용하는 유기체에 의한 감염 또는 질환 진행에 더 잘 저항할 수 있게 한다. 대안적으로, 암의 경우 백신은 이미 발생한 암에 대한 대상체의 자연 방어를 강화한다. 이러한 유형의 백신은 기존 암의 추가의 성장을 방지하고/하거나, 치료된 암의 재발을 방지하고/하거나, 이전 치료로 죽지 않은 암세포를 제거할 수 있다.

[0084] 대표적인 백신에는 디프테리아, 파상풍, 백일해, 소아마비, 홍역, 유행성 이하선염, 풍진, B형 간염에 대한 백신, 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*) 타입 b, 수두, 수막염, 인간 면역 결핍 바이러스, 결핵, 엡스타인 바 (Epstein Barr) 바이러스, 말라리아, E형 간염, 뎅기열, 로타바이러스, 헤르페스, 인간 유두종 바이러스 및 암에 대한 백신을 포함하고 이로 제한되지 않는다. 관심 백신은 암을 유발할 수 있는 바이러스 감염을 예방하기 위해 미국 식품의약국 (Food and Drug Administration)에서 허가한 다음과 같은 두 백신을 포함한다: 간암과 관련된 감염물질인 B형 간염 바이러스의 감염을 예방하는 B형 간염 백신 (MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 46:107-09, 1997); 및 전세계적으로 자궁경부암의 70%를 유발하는 두 종류의 인간 유두종 바이러스의 감염을 예방하는 가르다실(Gardasil)TM (Speck and Tying, Skin Therapy Lett. 11:1-3, 2006). 다른 관심 치료 백신은 암, 자궁경부암, 여포성 B세포 비-호지킨 (Hodgkin) 림프종, 신장암, 피부 흑색종, 안구 흑색종, 전립선암 및 다발성 골수종 치료용 백신을 포함한다.

[0085] 백신과 관련하여 "효능 향상" 또는 "면역원성 향상"은 예를 들어 보호 면역과 연관된 백신의 활성의 특정 파라미터의 증가 또는 감소와 같은 특정 값의 변화에 의해 측정된 결과의 개선을 의도한다. 한 실시양태에서, 향상은 특정 파라미터에서 적어도 5%, 10%, 25%, 50%, 100% 또는 100% 초과 증가를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, 향상은 특정 파라미터에서 적어도 5%, 10%, 25%, 50%, 100% 또는 100% 초과 감소를 의미한다. 한 예에서, 백신의 효능/면역원성의 향상은 질환 진행을 억제 또는 치료하기 위한 백신의 능력 증가, 예를 들어 상기 목적을 위한 백신 효능의 적어도 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 또는 100% 초과 증가를 의미한다. 추가의 예에서, 백신의 효능/면역원성의 향상은 백신이 이미 발병된 암에 대한 대상체의 천연 방어를 동원하는 능력의 증가, 예컨대 상기 목적을 위한 백신 효과의 적어도 5%, 10%, 25%, 50%, 100% 또는 100% 초과 증가를 의미한다.

[0086] 이와 유사하게, 백신과 관련하여 "억제된 면역 반응의 극복"은 예를 들어 보호 면역과 연관된 백신 활성의 특정 파라미터에서 이전에 양의 값으로 되돌아가는 것과 같은 특정 값의 변화에 의해 측정된, 결과의 개선을 의도한다. 한 실시양태에서, 극복은 특정 파라미터에서 적어도 5%, 10%, 25%, 50%, 100% 또는 100% 초과 증가를 지칭한다. 한 예에서, 백신에 대한 억제된 면역 반응을 극복하는 것은 질환 진행을 억제 또는 치료하는 백신의 능력 회복, 예컨대 상기 목적을 위한 백신 효과의 적어도 5%, 10%, 25%, 50%, 100% 또는 100% 초과 회복을 의

미한다. 추가의 예에서, 백신에 대한 억제된 면역 반응을 극복하는 것은 이미 발병한 암에 대한 대상체의 천연 방어를 동원하는 백신의 회복된 능력, 예컨대 상기 목적을 위한 백신 효과의 적어도 25%, 50%, 100% 또는 100% 초과회복을 의미한다.

[0087] "치료 유효량"은 질환 또는 병태의 치료, 예방 또는 진단에 유용한 양을 의도한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 치료 유효량의 IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 대상체에게 투여될 때 대상체에서 실질적인 세포독성 효과를 유발하지 않으면서 대상체에서 면역 반응을 조절하는 것과 같은 원하는 효과를 달성하기에 충분한 양이다. 상기 개괄된 바와 같이, 치료 유효량의 IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 대상체에게 투여하여 면역 반응을 증가시키거나, 항원에 대한 면역 반응을 향상시키거나, 대상체에서 백신의 효능 또는 면역원성을 향상시키거나, 또는 백신에 대한 억제된 면역 반응을 극복할 수 있다. 상기 기능을 조절하는데 유용한 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 유효량은 치료되는 대상체, 질병의 중증도 및 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 투여 방식에 따라 결정될 것이다. 예시적인 용량은 성인당 약 10^4 내지 약 10^7 IU의 IL-2의 활성, 성인당 약 10^4 내지 약 10^5 IU의 IL-2의 활성, 성인당 약 10^5 내지 약 10^6 IU의 IL-2의 활성, 성인당 약 10^6 내지 약 10^7 IU의 IL-2의 활성을 포함한다. 다른 예에서, IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 치료 용량은 약 10^5 IU의 IL-2의 활성 \pm 100배, 약 10^5 IU의 IL-2의 활성 \pm 10배, 약 10^5 IU의 IL-2의 활성 \pm 2배, 약 10^5 IU의 IL-2의 활성 \pm 20배, 약 10^5 IU의 IL-2의 활성 \pm 30배, 약 10^5 IU의 IL-2의 활성 \pm 40배, 약 10^5 IU의 IL-2의 활성 \pm 50배, 약 10^5 IU의 IL-2의 활성 \pm 60배, 약 10^5 IU의 IL-2의 활성 \pm 70배, 약 10^5 IU의 IL-2의 활성 \pm 80배, 또는 약 10^5 IU의 IL-2의 활성 \pm 90배이다. 비-제한적인 특정 실시양태에서, 인간 IL-2 융합 단백질은 상기 투여량으로 투여된다.

[0088] 한 실시양태에서, 마우스 IL-2 융합 단백질에 대한 참조 표준은 이바이오사이언시스(eBiosciences)의 마우스 IL-2 (카탈로그 번호: 14-8021)이다. 간단히 설명하면, 이바이오사이언시스의 마우스 IL-2의 생물활성은 다음과 같다: CTLL-2 세포 증식 검정으로 측정된 이 단백질의 ED50은 175 pg/mL 이하이다. 이것은 5.7×10^6 단위/mg 이상인 특이적 활성에 대응한다.

[0089] 또 다른 실시양태에서, 인간 IL-2 융합 단백질에 대한 참조 표준은 인간 IL-2 약물 알데스류킨 (Aldesleukin) (프로류킨 (Proleukin))이다. 따라서, 본원에 개시된 IL-2 융합 단백질은 저용량 또는 고용량 IL-2 요법에 사용되는 IL-2 약물에 대한 융합 단백질과 직접 비교된다. 마우스 및 인간 IL-2에 대한 IL-2 활성은 동일한 검정을 사용하고, 단위/mg의 그의 활성은 유사하다. 인간 IL-2 약물, 즉 알데스류킨 (프로류킨)과 관련하여, IL-2의 양의 표준 척도는 기술적으로 고정된 양이 아니라, 생물학적 활성의 특정 검정, 즉 CTLL 증식 검정에서 고정된 효과를 생성하는 양인 국제 단위 (IU)이다. 실제로, IL-2의 제조는 표준화되어 있고, 약물 중량과 국제 단위 사이의 전환이 있다. 1.1 mg의 IL-2는 1천8백만 IU (18 MIU로 약칭됨)이다.

[0090] 또한, 기능적 작용제의 적절한 용량은 조절되는 활성에 대한 활성제의 효능에 의존하는 것으로 이해된다. 이러한 적절한 용량은 본원에서 설명되는 검정을 사용하여 결정할 수 있다. 또한, 임의의 특정 동물 대상체에 대한 특정 용량 수준은 사용된 특정 화합물의 활성, 대상체의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배출 속도 및/또는 임의의 약물 조합을 비롯한 다양한 인자에 좌우될 것으로 이해된다.

[0091] 투여가 치료 목적일 때, 투여는 예방 또는 치료 목적을 위한 것일 수 있다. 예방 차원에서 제공될 경우, 물질은 임의의 증상 전에 미리 제공된다. 물질의 예방 차원의 투여는 임의의 후속 증상을 예방하거나 약화시키는 역할을 한다. 치료 차원에서 제공될 때, 물질은 증상의 시작 시점에 (또는 그 직후에) 제공된다. 물질의 치료 차원의 투여는 임의의 실제 증상을 약화시키는 역할을 한다.

[0092] 통상의 기술자는 질환 또는 장애의 중증도, 이전의 치료, 대상체의 일반적인 건강 및/또는 연령, 및 존재하는 기타 질환을 포함하고 이로 제한되지 않는 특정 인자가 대상체를 효과적으로 치료하는데 필요한 투여량에 영향을 줄 수 있음을 인식할 것이다. 또한, 치료 유효량의 IL-2/IL-2R α 융합 단백질을 사용한 대상체의 치료는 단일 치료를 포함할 수 있거나, 바람직하게는 일련의 치료를 포함할 수 있다. 또한, 치료에 사용되는 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 효과적인 투여량은 특정 치료 과정에 걸쳐 증가 또는 감소할 수 있음을 이해할 것이다. 투여량의 변화는 본원에 설명되는 바와 같은 진단 검정의 결과로 나타나고 명백해질 수 있다.

[0093] IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 치료 유효량은 동물 연구에 의해 결정될 수 있다. 동물 검정을 사용할 때, 동물 검정에서 효과가 있는 것으로 밝혀진 것과 유사한 표적 생체내 농도를 제공하기 위한 투여량을 투여한다.

[0094] ii. 면역 반응을 감소시키는 방법

- [0095] 대상체에서 면역 반응을 감소시키기 위한 다양한 방법이 제공된다. 상기 방법은 면역 반응의 감소를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 IL-2/IL-2R α 융합 단백질을 투여하는 것을 포함한다.
- [0096] 불필요한 면역 반응을 억제하기 위해 Treg의 억제력을 활용하는 데 많은 관심이 있다. 마우스 및 인간의 데이터는 저용량의 IL-2를 사용한 IL-2R 신호전달의 향상은 Treg를 선택적으로 증가시키고 면역 관용 메커니즘을 향상시킨다는 것을 보여준다. 본원에서 제공되는 IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 Treg를 보다 효과적으로 향상시키는 IL-2의 신규하고 개선된 형태를 나타낸다. 따라서, IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 자가면역 질환, 만성 이식편 대 숙주 질환, 이식 거부 반응 및 자가 반응성을 억제하는 것이 목적인 다른 병태를 가진 환자에게 투여될 수 있다.
- [0097] 예를 들어, 면역 관용을 촉진하는 치료 유효량의 IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 예를 들어 이식편 거부 및 알레르기 반응을 포함하고 이로 제한되지 않는 자가면역 질환 또는 염증성 장애를 갖는 대상체의 치료시에 유용할 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 자가면역 또는 염증성 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 그러한 방법은 치료 유효량의 IL-2/IL-2R α 융합 단백질을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0098] 치료 또는 예방될 수 있는 자가면역 장애의 비-제한적인 예는 제1형 당뇨병, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 복강 질환, 전신 홍반성 루푸스, 소아 특발성 관절염, 크론병, 궤양성 결장염 또는 전신 경화증, 이식편 대 숙주 질환, HCV-유발 혈관염, 원형 탈모증 또는 건선을 포함한다.
- [0099] 추가의 자가면역 질환은 Treg가 손상될 수 있고 Treg의 IL-2 의존성 증가로부터 이익을 얻을 것이라는 징후가 이미 존재하는 질환을 포함한다. 이와 관련하여, IL-2, IL-2R α 또는 IL-2R 13의 단일 뉴클레오티드 다형성 (SNP)은 제1형 당뇨병, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 복강 질환, 전신 홍반성 루푸스, 소아 특발성 관절염, 크론병, 궤양성 결장염 및 전신 경화증에 대한 유전적 위험으로서 연관되었다. 연구는 유전적 위험이 손상된 Treg 수 및/또는 활성과 관련됨을 시사한다. 또한, 저용량 IL-2 요법은 만성 GvHD 및 HCV-유도된 혈관염 환자에게 도움이 되는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 그러한 환자 집단은 또한 치료 유효량의 IL-2/IL-2R α 융합 단백질을 투여받을 수 있다.
- [0100] 다른 실시양태에서, IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 치료제 (즉, 단백질)에 대한 면역 반응을 감소시키기 위해 상기 치료제와 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 대상체에게 만성적으로 투여되어야 하는 치료용 단백질과 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 특정 실시양태에서, 상기 방법은 IL-2/IL-2R α 융합 단백질과 조합하여 적어도 하나의 추가의 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 이러한 치료제는 시토키인, 글루코코르티코이드, 안트라사이클린 (예컨대, 독소루비신 또는 에피루비신), 플루오로퀴놀론 (예를 들어, 시프로플록사신), 항염산제 (예를 들어, 메토티렉세이트), 항대사물질 (예를 들어, 플루오로우라실), 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 캄토테신, 이리노테칸 또는 에토포시드), 알킬화제 (예를 들어, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 미토라블 또는 멜팔란), 항안드로겐 (예를 들어, 플루타미드), 항에스트로겐 (예를 들어, 타목시펜), 백금 화합물 (예를 들어, 시스플라틴), 빈카 알칼로이드 (예를 들어, 비노렐빈, 빈블라스틴 또는 빈데신) 또는 유사분열 억제제 (예를 들어, 파클리탁셀 또는 도세탁셀)를 포함하고 이로 제한되지 않는다.
- [0101] 또한, 치료 유효량의 IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 Treg 및 관용성을 증가시키기 위해 조합 요법으로 투여될 수 있다. 이러한 조합 요법은 항-TNF α 또는 염증 반응을 억제하기 위한 다른 작용제와 조합된 치료 유효량의 IL-2/IL-2R α 융합 단백질을 포함할 수 있다.
- [0102] 면역 반응을 감소시키는데 유용한 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 치료 유효량은 치료되는 대상체, 질환의 중증도 및 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 투여 방식에 따라 결정될 것이다. 예시적인 용량은 성인당 약 10^3 IU 내지 약 10^6 IU의 IL-2 활성 또는 성인당 약 10^4 IU 내지 약 10^6 IU의 IL-2 활성을 포함한다. 예시적인 용량은 성인당 약 10^3 내지 약 10^6 IU의 IL-2의 활성, 성인당 약 10^3 내지 약 10^4 IU의 IL-2의 활성, 성인당 약 10^4 내지 약 10^6 IU의 IL-2의 활성, 성인당 약 10^4 내지 약 10^5 IU의 IL-2의 활성, 또는 성인당 약 10^5 내지 약 10^6 IU의 IL-2의 활성을 포함한다. 다른 예에서, IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 치료 유효 용량은 약 10^4 IU의 IL-2의 활성 \pm 100배, 약 10^4 IU의 IL-2의 활성 \pm 10배, 약 10^4 IU의 IL-2의 활성 \pm 2배, 약 10^4 IU의 IL-2의 활성 \pm 20배, 약 10^4 IU의 IL-2의 활성 \pm 30배, 약 10^4 IU의 IL-2의 활성 \pm 40배, 약 10^4 IU의 IL-2의 활성 \pm 50배, 약 10^4 IU의 IL-2의 활성 \pm 60배, 약 10^4 IU의 IL-2의 활성 \pm 70배, 약 10^4 IU의 IL-2의 활성 \pm 80배, 또는 약 10^4 IU의 IL-2의 활성 \pm 90배이다. 비-제한적인 특정 실시양태에서, 인간 IL-2 융합 단백질은 상기 투여량으로 투

여된다.

- [0103] 한 실시양태에서, 마우스 IL-2 융합 단백질에 대한 참조 표준은 이바이오사이언시스의 마우스 IL-2 (카탈로그 번호: 14-8021)이다. 간단히 설명하면, 이바이오사이언시스의 마우스 IL-2의 생물활성은 다음과 같다: CTLL-2 세포 증식 검정으로 측정된 이 단백질의 ED50은 175 pg/mL 이하이다. 이것은 5.7×10^6 단위/mg 이상의 특이적 활성에 대응한다.
- [0104] 또 다른 실시양태에서, 인간 IL-2 융합 단백질에 대한 참조 표준은 인간 IL-2 약물 알테스류킨 (프로류킨)이다. 따라서, 본원에 개시된 IL-2 융합 단백질은 저용량 또는 고용량 IL-2 요법에 사용되는 IL-2 약물에 대한 융합 단백질과 직접 비교된다. 마우스 및 인간 IL-2에 대한 IL-2 활성은 동일한 검정을 사용하고, 단위/mg의 그의 활성은 유사하다. 인간 IL-2 약물, 즉 알테스류킨 (프로류킨)과 관련하여, IL-2의 양의 표준 척도는 기술적으로 고정된 양이 아니라, 생물학적 활성의 특정 검정, 즉 CTLL 증식 검정에서 고정된 효과를 생성하는 양인 국제 단위 (IU)이다. 실제로, IL-2의 제조는 표준화되어 있고, 약물 중량과 국제 단위 사이의 전환이 있다. 1.1 mg의 IL-2는 1천8백만 IU (18 MIU로 약칭됨)이다.
- [0105] 또한, 기능적 작용제의 적절한 용량은 조절되는 발현 또는 활성에 대한 활성제의 효능에 의존하는 것으로 이해된다. 이러한 적절한 용량은 본원에서 설명되는 검정을 사용하여 결정할 수 있다. 또한, 임의의 특정 동물 대상체에 대한 특정 용량 수준은 사용된 특정 화합물의 활성, 대상체의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배출 속도 및/또는 임의의 약물 조합을 비롯한 다양한 인자에 좌우될 것으로 이해된다.
- [0106] 투여가 치료 목적일 때, 투여는 예방 또는 치료 목적을 위한 것일 수 있다. 예방 차원에서 제공될 경우, 물질은 임의의 증상 전에 미리 제공된다. 물질의 예방 차원의 투여는 임의의 후속 증상을 예방하거나 약화시키는 역할을 한다. 치료 차원에서 제공될 때, 물질은 증상의 시작 시점에 (또는 그 직후에) 제공된다. 물질의 치료 차원의 투여는 임의의 실제 증상을 약화시키는 역할을 한다.
- [0107] 통상의 기술자는 질환 또는 장애의 중증도, 이전의 치료, 대상체의 일반적인 건강 및/또는 연령, 및 존재하는 기타 질환을 포함하고 이로 제한되지 않는 특정 인자가 대상체를 효과적으로 치료하는데 필요한 투여량에 영향을 줄 수 있음을 인식할 것이다. 또한, 치료 유효량의 IL-2/IL-2R α 융합 단백질을 사용한 대상체의 치료는 단일 치료를 포함할 수 있거나, 바람직하게는 일련의 치료를 포함할 수 있다. 또한, 치료에 사용되는 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 효과적인 투여량은 특정 치료 과정에 걸쳐 증가 또는 감소할 수 있음을 이해할 것이다. 투여량의 변화는 본원에 설명되는 바와 같은 진단 검정의 결과로 나타나고 명백해질 수 있다.
- [0108] IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 치료 유효량은 동물 연구에 의해 결정될 수 있다. 동물 검정을 사용할 때, 동물 검정에서 효과가 있는 것으로 밝혀진 것과 유사한 표적 조직 농도를 제공하기 위한 투여량을 투여한다.
- [0109] *iii. 제약 조성물*
- [0110] 본원에 개시된 다양한 IL-2/IL-2R α 융합 단백질 (본원에서 "활성 화합물"이라고도 함)은 투여에 적합한 제약 조성물에 혼입될 수 있다. 이러한 조성물은 전형적으로 융합 단백질 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "제약상 허용되는 담체"는 제약 투여에 적합한 임의의 모든 용매, 분산매, 코팅제, 항박테리아 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함하고자 의도된다. 제약 활성 물질에 대한 상기 매질 및 작용제의 사용은 관련 기술 분야에 잘 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 화합물과 상용성이 아닌 경우를 제외하고, 조성물에서 그의 사용이 고려된다. 보충 활성 화합물도 조성물에 혼입될 수 있다.
- [0111] 본 발명의 제약 조성물은 의도된 투여 경로와 적합하도록 제제화된다. 투여 경로의 예는 비경구, 예컨대 정맥내, 피내, 피하, 구강 (예를 들어, 흡입), 경피 (국소) 및 경점막을 포함한다. 또한, 치료 유효량의 제약 조성물을 치료가 필요한 영역에 국소 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 이것은 예를 들어, 수술 동안 국소 또는 국부 주입 또는 관류, 국소 적용, 주사, 카테테르, 좌약 또는 임플란트 (예를 들어, 막, 예컨대 실라스틱 막 또는 섬유를 포함하는 다공성, 비-다공성 또는 젤라틴 물질로 형성된 임플란트) 등에 의해 달성될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 치료 유효량의 제약 조성물은 소포, 예를 들어 리포솜으로 전달된다 (문헌 [Langer, Science 249:1527-33, 1990] 및 [Treat et al., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez Berestein and Fidler (eds.), Liss, N.Y., pp. 353-65, 1989] 참조).
- [0112] 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물의 치료 유효량은 제어 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 한 예에서, 펌프가 사용될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Langer, Science 249:1527-33, 1990], [Sefton, Crit. Rev. Biomed.

Eng. 14:201-40, 1987], [Buchwald et al., Surgery 88:507-16, 1980]; [Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574-79, 1989] 참조). 또 다른 예에서, 중합체 물질이 사용될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Levy et al., Science 228:190-92, 1985], [During et al., Ann. Neurol. 25:351-56, 1989]; [Howard et al., J. Neurosurg. 71:105-12, 1989] 참조). 문헌 [Langer (Science 249:1527-33, 1990)]에 의해 논의된 것과 같은 다른 제어 방출 시스템도 사용될 수 있다.

[0113] 비경구, 피내 또는 피하 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 다음 성분을 포함할 수 있다: 주사용수, 염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매와 같은 멸균 희석제; 항박테리아제, 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨; 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 킬레이팅제; 완충제, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 장성 조절제, 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스. pH는 염산 또는 수산화나트륨과 같은 산 또는 염기로 조절할 수 있다. 비경구 제제는 앰플, 일회용 주사기 또는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 다중 투여 바이알에 넣을 수 있다.

[0114] 주사가 가능한 용도에 적합한 제약 조성물은 멸균 수용액 (수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사가 가능 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리 염수, 정균수, 크레모포르 (Cremophor) EL (바스프 (BASF), 미국 뉴저지주 파르시파니), 또는 인산염 완충 염수 (PBS)를 포함한다. 모든 경우에, 조성물은 멸균되어야 하고, 용이한 주사가 가능할 정도로 유동성이어야 한다. 그것은 제조 및 저장 조건 하에서 안정해야 하고, 박테리아 및 진균과 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산매일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅의 사용, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에, 등장성 물질, 예를 들어 당, 폴리알콜, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨을 조성물에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가 가능한 조성물의 장기 흡수는 조성물에 흡수 지연제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함시킴으로써 유도할 수 있다.

[0115] 멸균 주사가 가능 용액은 필요에 따라 적절한 용매 내의 필요한 양의 활성 화합물을 상기 열거된 성분 중의 하나 또는 조합물과 혼합한 후, 멸균 여과함으로써 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것들 중 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 혼합함으로써 제조된다. 멸균 주사가 가능 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조이고, 이것은 활성 성분 + 그의 이전에 멸균 여과된 용액으로부터 임의의 추가의 원하는 성분의 분말을 생성한다.

[0116] 흡입에 의한 투여를 위해, 화합물은 적합한 추진제, 예를 들어 이산화탄소와 같은 기체 또는 분무기를 함유하는 가압 용기 또는 분배기로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 전달된다.

[0117] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의해 실시될 수 있다. 경점막 또는 경피 투여의 경우, 침투되는 장벽에 적절한 침투제가 제제에 사용된다. 이러한 침투제는 관련 기술 분야에 일반적으로 알려져 있고, 예를 들어, 경점막 투여를 위해, 세제, 담즙염 및 푸시드산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이 또는 좌약의 사용을 통해 수행될 수 있다. 경피 투여를 위해, 활성 화합물은 관련 기술 분야에 일반적으로 공지된 바와 같이 연고, 고약, 겔 또는 크림으로 제제화된다. 화합물은 또한 직장 전달을 위한 좌약 (예를 들어, 코코아 버터 및 기타 글리세리드와 같은 통상의 좌약 기제를 사용) 또는 정제 관장제의 형태로 제조될 수 있다.

[0118] 한 실시양태에서, 활성 화합물은 임플란트 및 미세캡슐화 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제제와 같은, 신체로부터의 신속한 제거로부터 화합물을 보호하는 담체로 제조된다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안히드라이드, 폴리에틸렌글리콜산, 폴라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산과 같은 생분해성 생체적합성 중합체가 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 상기 물질은 또한 알자 코퍼레이션 (Alza Corporation) 및 노바 파마슈티칼스, 인크. (Nova Pharmaceuticals, Inc.)로부터 상업적으로 입수할 수 있다. 리포솜 현탁액 (감염된 세포를 바이러스성 항원에 대한 모노클로날 항체로 표적화하는 리포솜을 포함)도 제약상 허용되는 담체로 사용할 수 있다. 이들은 예를 들어 미국 특허 번호 4,522,811에 기재된 바와 같이, 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0119] 투여 용이성 및 용량의 균일성을 위해 단위 투여 형태로 경구 또는 비경구 조성물을 제제화하는 것이 특히 유용하다. 본원에서 사용된 단위 투여 형태는 요구되는 제약 담체와 함께 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유하는 각각의 단위로 대상체를 치료하기 위한 단일 용량으로서 적합한 물리

적으로 별개의 단위를 의미한다. 본 발명의 단위 투여 형태에 대한 내역은 활성 화합물의 독특한 특성 및 달성되어야 할 특정 치료 효과, 및 개체의 치료를 위한 상기 기능적 화합물을 배합하는 기술에 내재된 한계에 의해 결정되고 이에 직접 의존한다.

[0120] 제약 조성물은 투여 설명서와 함께 용기, 팩 또는 분배기에 포함될 수 있다.

[0121] *iv. 키트*

[0122] 본원에서 사용되는 바와 같이, "키트"는 본원의 다른 곳에서 설명되는 바와 같이, 면역 반응을 조절하는데 사용하기 위한 IL-2/IL-2R α 융합 단백질을 포함한다. 본원에 사용되는 용어 "키트" 및 "시스템"은 특정 실시양태에서 하나 이상의 다른 유형의 요소 또는 성분 (예를 들어, 다른 유형의 생화학적 시약, 용기, 패키지, 예컨대 상업적 판매를 목적으로 포장, 사용 설명서 등)과 조합된 적어도 하나 이상의 IL-2/IL-2R α 융합 단백질을 지칭하는 것으로 의도된다.

[0123] *v. 서열 동일성*

[0124] 상기한 바와 같이, IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 다양한 성분을 포함하는, IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 활성 변이체 및 단편 또는 이를 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 제공된다. 상기 성분은 IL-2, IL-2R α 의 세포외 도메인, 링커 서열 또는 코작 서열을 포함한다. 융합 단백질의 활성 변이체 또는 단편 또는 융합 단백질의 제시된 성분 에 의해 보유된 활성은 본원의 다른 곳에서 보다 상세히 논의된다.

[0125] 이러한 변이체는 제시된 참조 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드에 대해 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 단편은 제시된 참조 뉴클레오티드 서열의 적어도 10, 20, 30, 50, 75, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000개의 연속 뉴클레오티드 또는 제시된 뉴클레오티드 참조 서열의 전체 길이를 포함할 수 있거나; 또는 단편은 적어도 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200개의 연속 아미노산 또는 제시된 참조 폴리펩티드 서열의 전체 길이를 포함할 수 있다.

[0126] 본원에서 사용되는 바와 같이, 2개의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열의 측면에서 "서열 동일성" 또는 "동일성"은 특정 비교 윈도우에 걸쳐 최대 일치율을 위해 정렬될 때 동일한 두 서열 내의 잔기를 지칭한다. 단백질과 관련하여 서열 동일성의 백분율이 사용되는 경우, 동일하지 않은 잔기 위치는 종종 아미노산 잔기가 유사한 화학적 특성 (예를 들어, 전하 또는 소수성)을 갖는 다른 아미노산 잔기로 치환되고, 따라서 분자의 기능적 특성을 변경하지 않는 보존적 아미노산 치환에 의해 상이하다는 것이 인식된다. 서열이 보존적 치환에 의해 상이할 때, 서열 동일성 비율은 치환의 보존적 특성을 보장하기 위해 상향 조정될 수 있다. 상기 보존적 치환에 의해 다른 서열은 "서열 유사성" 또는 "유사성"을 갖는다고 언급된다. 이러한 조정을 수행하기 위한 수단은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려져 있다. 전형적으로, 이것은 보존적 치환을 완전한 불일치가 아닌 부분적 불일치로 평가하여, 서열 동일성 백분율을 증가시키는 것을 포함한다. 따라서, 예를 들어 동일한 아미노산에 점수 1을 부여하고 비-보존적 치환에 점수 0을 부여하는 경우, 보존적 치환에는 0과 1 사이의 점수가 부여된다. 보존적 치환의 점수 산정은 프로그램 PC/GENE (인텔리제네틱스 (Intelligenetics), 미국 캘리포니아 주 마운틴 뷰)에서 실행되는 바와 같이 계산된다.

[0127] 본원에서 사용되는 "서열 동일성의 백분율"은 비교 윈도우에 걸쳐 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교함으로써 결정된 값을 의미하고, 여기서 비교 윈도우 내의 폴리뉴클레오티드 서열의 일부는 두 서열의 최적 정렬을 위해 참조 서열 (부가 또는 결실을 포함하지 않는)에 비해 부가 또는 결실 (즉, 갭)을 포함할 수 있다. 백분율은 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 두 서열에서 발생하는 위치의 수를 결정하여 일치된 위치의 수를 산출하고, 일치된 위치의 수를 비교 윈도우 내의 위치의 총수로 나누고, 그 결과에 100을 곱하여 서열 동일성의 백분율을 산출함으로써 계산된다.

[0128] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 제시되는 서열 동일성/유사성 값은 갭 가중치 50 및 길이 가중치 3, 및 nws gapdna.cmp 스코어링 매트릭스를 사용하는, 뉴클레오티드 서열에 대한 % 동일성 및 % 유사성; 갭 가중치 8 및 길이 가중치 2, 및 BLOSUM62 스코어링 매트릭스를 사용하는, 아미노산 서열에 대한 % 동일성 및 % 유사성의 파라미터를 사용하는 GAP 버전 10; 또는 이와 동등한 프로그램을 사용하여 수득된 값을 나타낸다. "동등한 프로그램"은 비교되는 임의의 두 서열에 대해 GAP 버전 10에 의해 생성된 대응하는 정렬에 비해 동일한 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기 일치 및 동일한 서열 동일성 %를 갖는 정렬을 생성하는 임의의 서열 비교 프로그램을 의미한다.

[0129] 본원에서 사용되는 바와 같이, 단수의 용어는 문맥이 달리 나타내지 않는 한 복수의 대상을 포함한다. 유사하

게, 단어 "또는"은 문맥에 달리 나타내지 않는 한 "및"을 포함하도록 의도된다. 핵산 또는 폴리펩티드에 대해 제시된 모든 염기 크기 또는 아미노산 크기, 및 모든 분자량 또는 분자 질량 값은 근사치이고, 설명을 위해 제시되는 것으로 이해하여야 한다.

[0130] 본 발명의 대상은 다음의 비-제한적인 실시예에 의해 추가로 설명된다.

[0131] 실험

[0132] IL-2는 암 및 HIV/AIDS 환자에서 면역 반응을 증가시키기 위한 시도에서 사용된 생물제제이다. 보다 최근에, IL-2의 훨씬 더 낮은 용량이 자가면역과 같은 자가 조직의 공격과 관련된 원치 않는 면역 반응을 억제하기 위해 관용성을 선택적으로 증가시키기 위해 사용되어 왔다. 중요하게는, 상기 IL-2의 저용량은 자가반응성 T 세포의 증강 또는 재활성화의 징후를 보이지 않았다. 그럼에도 불구하고, IL-2는 효능을 제한하는 생체내에서의 매우 짧은 반감기 및 고용량에서의 독성을 포함하는, 치료제로서 중요한 결점을 갖는다. 이러한 이유로, IL-2의 새로운 생물제제는 1) 조절 T 세포 (Treg) 및 면역 관용성을 증가시키는 저용량 IL-2 기반 요법에서 및 2) 면역 반응 및 기억력을 높이기 위해 더 많은 용량을 투여하는 보조 요법에서 그의 약동학 및 반응 지속성을 향상시키기 위한 목적으로 생산되었다. 이러한 목적을 달성하기 위해, IL-2/IL-2R α 융합 단백질이 개발되었고, 이 융합체는 생체내에서 IL-2R 보유 림프구의 지속적인 IL-2 자극을 증가시킴으로써 IL-2 이용가능성을 증가시키도록 설계되었다. 이러한 융합체는 다음과 같이 조작된 단백질로 이루어진다 (도 1): 1) 효율적인 번역을 위해 최적화된 코작 서열을 함유하는 IL-2의 리더 서열; 2) IL-2의 전장 서열; 3) 가변 길이의 글리신 또는 글리신/세린 링커 서열; 4) IL-2R α 의 발현된 세포외 도메인의 코딩 서열; 5) 2개 아미노산의 글리신 스페이서; 6) 정제를 위한 6개 아미노산의 폴리-히스티딘 영역; 및 7) 2개의 종결 코돈. 이들 마우스 및 인간 cDNA로부터 예측되는 단백질 서열은 각각 도 2A 및 도 2B에서 IL-2/(GlySer)₃/IL-2R α 융합 단백질에 대해 제시된다. 이들 cDNA를 pCneo 발현 벡터에 클로닝하고, COS7 세포에서 이들 융합 단백질의 발현을 위해 사용하였다. 배양 상청액의 분석은 각각의 마우스 융합 단백질이 시험관내에서 IL-2/(GlySer)₃/IL-2R α 융합 단백질과 관련된 최적 활성과 함께 IL-2 생물활성을 보임을 나타내었다 (도 3A). 따라서, 이 생물 검정에 항-IL-2를 포함시키면 증식을 완전히 억제하였다 (도 3B). CHO 세포에서 발현 후 더 많은 양의 IL-2/(GlySer)₃/IL-2R α 및 IL-2/(GlySer)₄/IL-2R α 를 제조하고, 융합 단백질의 6x His 태그의 고정된 니켈에 대한 결합을 통해 친화성 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 마우스 IL-2/(GlySer)₃/IL-2R α 융합 단백질은 두 융합 단백질이 IL-2R α 를 발현하는 세포에 대한 2개의 항-IL2R α 항체 (PC61 및 7D4)의 결합을 유사하게 억제함에도 불구하고 (도 4B) IL-2/(GlySer)₄/IL-2R α 보다 큰 IL-2 생물활성을 보였고 (도 4A), 이것은 보다 큰 IL-2 활성이 이전의 융합 단백질과 관련된다는 것을 확인해 준다. PC61 및 7D4의 결합 억제는 또한 융합 단백질의 IL-2R α 부분이 이들 항체를 결합시키기에 충분한 3차 구조를 유지함을 나타낸다. 그러나, 이들 융합 단백질은 IL-2R α 를 발현하는 세포에 대한, IL-2R α 의 IL-2 결합 부위에 대해 작용하는 모노클로날 항체 (3C7)의 결합을 억제하지 않았다. 이 결과는 IL-2/IL-2R α 융합 단백질 내의 IL-2가 공간적으로 IL-2R α 의 결합 부위 근처에 존재한다는 것을 의미한다 (도 5). 이들 융합 단백질의 웨스턴 블롯 분석은 IL-2/IL-2R α 가 비-환원 조건 하에서 다소 더 빠른 이동성을 갖고 55-65 kDa이고, 가용성 IL-2R α 에서 관찰된 것보다 약 15 kDa 더 크다는 것을 보여주었다 (도 6A). 따라서, SDS-PAGE에 의한 정제된 마우스 IL-2/(GlySer)₃/IL-2R α 의 직접 분석은 이질성 55-65 kDa 단량체 단백질과 일치하고 (도 6B), 이것은 IL-2 (15 kDa) 및 IL-2R α (40-50 kDa) 융합 분자에 대해 예상된 크기이고, IL-2R α 는 광범위한 가변적인 글리코실화로 인한 크기 이질성을 나타낸다 (Malek and Korty, J. Immunol. 136:4092-4098, 1986) (도 6). IL-2 의존 신호전달의 즉각적인 결과는 STAT5의 티로신 인산화 (pSTAT5)이다. 마우스 IL-2/(GlySer)₃/IL-2R α 로 마우스를 처리하면, 치료 30분 후에 Treg에서 pSTAT5가 광범위하고 선택적으로 활성화되었다 (도 7). 용량-반응 연구는 마우스 IL-2/(GlySer)₃/IL-2R α 가 생체내에서 Treg의 많은 주요 활성에 영향을 미침을 보여주었다 (도 8). Treg에 대한 상기 효과는 다음을 포함한다: CD4⁺ T 세포 구획에서 Treg의 증가된 제시 (도 8A) 및 수 (도시하지 않음); IL-2 의존성 CD25의 상향조절 (도 8B); 증식 마커 Ki67의 발현에 의해 평가된 증식 증가 (도 8C); 및 IL-2 의존성 최종 분화 Klrp1⁺ Treg 하위세트의 증가된 분획 (도 8D). 이러한 효과는 비-비만 당뇨병 (NOD) 마우스의 비장 및 염증 채장에서 Treg에 대해 가장 두드러졌다. 표준 CTLL IL-2 생물 검정에서 측정된, IL-2/(GlySer)₃/IL-2R α 와 연관된 1000 단위의 IL-2 활성은 Treg에 대해 더 낮지만 쉽게 측정가능한 효과를 나타내었다 (도 8). IL-2/(GlySer)₃/IL-2R α (2000 단위의 IL-2 활성)로 처리된 C57/BL6 마우스를 재조합 IL-2 (25,000 단위) 또는 IL-2/항-IL-2 (IL2/IC)의 효능제 복합체 (10,000 단위의

IL-2 활성)를 투여한 마우스와 비교하였다 (도 9). IL-2/(Gly₃Ser)₃/IL-2R α 는 재조합 IL-2보다 훨씬 더 효과적이고, Treg 및 지속적인 특성의 지속적인 증가 유도에 있어서 IL2/IC보다 약간 더 효과적이었다 (도 9). 면역관용성 Treg의 이러한 증가는 각각 IL2/IC 및 재조합 IL-2에 비해 5배 및 12.5배 더 낮은 수준의 IL-2 활성에서 나타났다. 생체 외에서 직접 Treg 내의 pSTAT5의 IL-2 의존성 활성화를 고려할 때 (도 9), 이들 데이터는 IL-2/IL-2R α 에 대해 약 72시간의 생물학적 반감기를 제시한다. 당뇨병 전증 NOD 마우스는 소량의 IL-2/IL-2R α 로 짧은 치료 과정을 거쳤다 (도 10). 당뇨병 발병 지연이 IL-2/IL-2R α 와 연관된 800U의 IL-2 활성으로 처리된 마우스에서 관찰되었다. 면역에 대하여, IL-2/(Gly₃Ser)₃/IL-2R α 의 단일 고용량 (12,000 U의 IL-2 활성)의 적용은 CD8⁺ T 세포 반응을, 특히 수명이 긴 기억 세포에서 실질적으로 증가시켰다 (도 11). 면역화 후 초기에는 (제28일), CD44^{hi} CD62L^{lo} CD127^{hi} 이펙터-기억 (EM) 세포가 기억 풀에서 우세하였지만; 시간이 경과함에 따라 CD44^{hi} CD62L^{hi} CD127^{hi} 중앙 기억 (CM) 세포가 증가하고, CM 세포는 면역화 2백2일 후에 기억 풀에서 우세하였다 (도 12). 따라서, IL-2/(Gly₃Ser)₃/IL-2R α 는 T 이펙터/기억 반응의 증가를 통해 면역관용성 및 면역억제성 Treg 및 면역성을 증가시키기 위해 재조합 IL-2와 유사한 방식으로 기능하지만, 1) IL-2 활성의 보다 낮은 유효 수준에서; 2) 보다 지속적인 생물학적 반응으로; 3) T 이펙터/기억 세포보다 더 낮은 용량에서 반응성인 Treg를 갖는 계층을 유지하면서 상기 반응을 전달함으로써 개선된 약동학을 보인다. 이러한 발견은 IL-2/IL-2R α 융합 단백질이, 적절한 용량 및 요법으로 투여될 때 면역 관용성 또는 면역 기억을 선택적으로 증가시키기 위해 IL-2 활성을 전달하는 개선되고 새로운 종류의 약물을 나타낸다는 것을 지지한다.

[0133]

인간 IL-2 및 인간 IL-2R α 를 포함하는 IL-2/IL-2R α 융합 단백질도 생성되었다 (도 1, 도 2B). 이들 cDNA는 CHO 세포에서 발현되었고, 분비된 융합 단백질은 6x-His 태그 기반 니켈 친화성 크로마토그래피로 정제되었다. 융합 단백질은 마우스 IL-2/IL-2R α 에 사용된 것과 유사한 방식으로 글리신/세린 링커의 길이가 다양하였다. 4개의 생성된 인간 IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 모두 마우스 CTLL 검정을 사용할 때 IL-2 생물활성을 보였다 (도 13A). 웨스턴 블롯 분석은 인간 IL-2/IL-2R α 가 또한 55-60 kDa 사이의 이중성 밴드를 나타냄을 보여주었고 (도 13B), 이것은 IL-2R α 에 연결된 IL-2에 대해 예상된 고도로 글리코실화된 분자와 일치하였다. (G₃S)₃ 및 특히 (G₄S)₄ 링커를 갖는 IL-2/IL-2R α 융합 단백질은 동등한 양의 IL-2 활성이 각각의 레인에 로딩된 경우에도 보다 적은 단백질이 관찰되기 때문에 더 큰 활성을 가질 수 있다 (도 13B). 인간 IL-2R α 를 보유하는 세포에 대한 항-IL-2R α 모노클로날 항체인 M-A257 및 BC96의 결합을 억제하는 융합 단백질의 능력은 융합 단백질의 IL-2R α 가 이들 항체에 결합하기에 충분한 3차 구조를 유지함을 나타낸다 (도 14). 그러나, 이들 융합 단백질은 IL-2R α 의 IL-2 결합 부위에 대해 작용하는 모노클로날 항체 (BC96)의 결합을 부분적으로만 억제하고, 이것은 IL-2/IL-2R α 융합 단백질 내의 IL-2가 IL-2R α 의 결합 부위 근처에 공간적으로 존재함을 시사한다. 또한, 본 발명자들은 (G₃S)₃ 링커를 함유하는 마우스 및 인간 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 특이적 활성이 1 단위/ml의 IL-2 생물활성에 대해 각각 80 및 2000 pM인 것으로 추정하였다. 이 값은 1 단위/ml에서 10 pM인 재조합 IL-2의 활성보다 훨씬 더 높다. 인간 및 마우스 IL-2/IL-2R α 사이의 별개의 활성은 적어도 부분적으로는, 마우스 융합 단백질 또는 마우스 및 인간 재조합 IL-2 (제시되지 않음)에 비해 생물 검정에서 마우스 CTLL 세포의 증식을 지지하는 인간 융합 단백질의 상대적인 비효율성에 의해 설명된다. 이러한 상대적으로 낮은 특이적 활성 및 항체 차단 결과 (도 5 및 도 12)는 IL-2R을 보유한 세포를 자극하기 위해 융합 단백질 내의 IL-2의 양을 제한하는, 융합 단백질의 구조에서 IL-2와 IL-2R α 사이에 특이적 분자내 상호작용이 존재할 가능성을 제기하였다. 이 개념을 직접 시험하기 위하여, 인간 IL-2R α 의 IL-2 결합 부위 내의 2개의 아르기닌 잔기 (문헌 [Robb et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:5654-5658, 1988] 참조)를 트레오닌 및 세린으로 돌연변이시켰다. 본 발명자들은 이들 돌연변이체 IL-2R 융합 단백질과 관련된 훨씬 더 큰 생물활성을 검출하였고 (도 15); 돌연변이된 IL-2/IL-2R α 융합 단백질의 특이적 활성은 1 유닛/ml의 IL-2 활성에 대해 약 5 pM로 추정되었고, 이것은 재조합 IL-2와 매우 유사한 값이다. 따라서, 이들 데이터는 인간 IL-2/IL-2R α 가 생물학적으로 활성이고, 이러한 융합 단백질에서 연장된 IL-2 활성을 설명하는 하나의 특정 작용 메카니즘은 IL-2 모이어티와 융합 단백질의 IL-2R α 의 IL-2 결합 영역과 및 IL-2R을 발현하는 세포와의 경쟁적 상호작용을 통한 것임을 나타낸다.

[0134] <표 1> 서열의 요약

SEQ ID NO	AA/NT	공급원	설명	
1	AA	인간	IL-2-비프로세싱된 형태	진뱅크 Acc. No. AAB46883 IL-2 myrmqlisci alslavtns aptssstkt qlqlehlld lqmilnginn yknpklttrmttfkypmkka telkhlqcle eelkpleevl nlaqsknfhl rprdlisnin vivlelkgsettfmceyade tativeflnr witfcqsis tit
2	AA	인간	IL-2-성숙 형태	진뱅크 AAB46883 (처음 20 개 aa 제거됨) aptssstkt qlqlehlld lqmilnginn yknpklttrmttfkypmkka telkhlqcle eelkpleevl nlaqsknfhl rprdlisnin vivlelkgse ttfmcceyade tativeflnr witfcqsis tit
3	AA	마우스	IL-2 비프로세싱된 형태	Acc No. P04351 MYSMQLASCV TLTLLVLVNS APTSSSTSSS TAEAQQQQQQ QQQQQQHLEQ LLMDLQELLS RMENYRNKL PRMLTFKYFYL PKQATELKDL QCLEDELGPL RHVLDLTQSK SFQLEDAENF ISNIRVTVVK LKGSNTFEC QFDDSATVV DFLRRWIAFC QSIISTSPQ
4	AA	마우스	IL-2 성숙 형태	Acc No. P04351 의 성숙 형태 APTSSSTSSS TAEAQQQQQQ QQQQQQHLEQ LLMDLQELLS RMENYRNKL PRMLTFKYFYL PKQATELKDL QCLEDELGPL RHVLDLTQSK SFQLEDAENF ISNIRVTVVK LKGSNTFEC QFDDSATVV DFLRRWIAFC QSIISTSPQ
5	AA	인간	IL-2Ra 비프로세싱된 형태	진뱅크 Acc No. NP_000408.1 mdsyllmwl Itfimvpgcq aelcdddpe iphatfkama ykegtmlnce ckrgfrriksglymictgn sshsswdnqc qctssatnt tkqtpqpee qkerkttemq spmqpvdqaslgphcreppp weneateriy hfvgqmvyv qcvqgyralh rgpaesvckm thgktrwtqpqlctgemet sqfpgeekpq aspegrpese tscvttdf qiqtemaatm etsiftteyqvavagcvfil isvllsglt wqrrqksrr ti
6	AA	인간	IL-2Ra 성숙 형태	NP_000408.1 로부터 처음 1-21 AA 제거됨 aelcdddpe iphatfkama ykegtmlnce ckrgfrriksglymictgn sshsswdnqc qctssatnt tkqtpqpee qkerkttemq spmqpvdqas lgphcreppp weneateriy hfvgqmvyv qcvqgyralh rgpaesvckm thgktrwtqpqlctgemet sqfpgeekpq aspegrpese tscvttdf qiqtemaatm etsiftteyqvavagcvfil isvllsglt wqrrqksrr ti
7	AA	인간	IL-2Ra 세포외 도메인의 성숙 형태	ELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGN SSHSSWDNQCCQTSSATRNNTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVD QASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCVQGYRALHRGPA ESVCKMTHGKTRWTQPQLCTGEMETSQFPGEKPQASPEGRPESETS CLVTTTDFQJQTEMAATMETSIFTTEYQ
8	AA	마우스	IL-2Ra 비프로세싱된 형태	Acc No. NP_032393.3 meprrlmglf lsitvpscr aelclydppe vpmatfkals ykngtilnce ckrgfrrikelvymrcigns wssncqctsn shdksrkqvt aqlehqkeq tttdmqptq smhqenitghcrepppwkhe dskriyhfe gqsvhyecip gykalqrgpa isickmkgk tgwtqpqlctderehrfl aseesqgsrn sspesetcp ittdfpqpt ettamtetfv itmeykvavascfilisllsgltwqhr wrksrtti
9	AA	마우스	IL-2Ra 성숙 형태	Acc No. NP_032393.3 으로부터 aa 1-21 제거됨 elclydppe vpmatfkals ykngtilnce ckrgfrrike lvyymrcigns wssncqctsn shdksrkqvt aqlehqkeq tttdmqptq smhqenitgh crepppwkhe dskriyhfe gqsvhyecip gykalqrgpa isickmkgk tgwtqpqlct vderehrfl aseesqgsrn sspesetcp ittdfpqpt ettamtetfv itmeykvava scfilisil lsgltwqhr wrksrtti

[0135]

10	AA	마우스	IL-2R α 세포외 도메인의 성숙 형태	elcldyppe vpnatfkals ykngtilnce ckrgrfrlke lvmrcilgns wssncqctsn shdkrsrqvt aqlehqkeqq tttmqkptq smhqentlgh crepppwkhe dskriyhfe gqsvhyecip gykalqrgpa isickmkcgk tgwtqpqltc vderehrfl asesqgsrn sspeetscp ittdfpqpt ettamtetfv ltmeyk
11	AA		(Gly3Ser)4 링커	GGSGGGSGGGSGGGSGGS
12	AA		(Gly3Ser)2 링커	GGSGGGSGGS
13	AA		(Gly3Ser)3 링커	GGSGGGSGGGSGGS
14	AA		(Gly3Ser)5	GGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGS
15	AA		Gly3 링커	GGG
16	AA	마우스	IL-2 (Gly4Ser)4- IL-2R α 의 세포외 도메인의 성숙 형태	APTSSSTSSSTAEAAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRN LKLPRMLTFKYLKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAE NFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDDSATVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNC ECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQK EQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSV HYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTPQLTCVDEREHRFLASE ESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYK
17	AA	마우스	IL-2 (Gly4Ser)4- IL-2R α 의 세포외 도메인의 비프로세싱된 형태	MDSMQLASCVTTLTVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAAQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRN LKLPRMLTFKYLKQATELKDLCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSELCLYDP PEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQ CTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCRE PPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTG WTQPQLTCVDEREHRFLASE ESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTET TAMTETFVLTMEYK
18	AA	마우스	IL-2 (Gly4Ser)5- IL-2R α 의 세포외 도메인의 성숙 형태	APTSSSTSSSTAEAAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRN LKLPRMLTFKYLKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAE NFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDDSATVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKN GTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTA QLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHF VEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTPQLTCVDEREHR FLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYK
19	AA	마우스	IL-2 (Gly4Ser)5- IL-2R α 의 세포외 도메인의 비프로세싱된 형태	MDSMQLASCVTTLTVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAAQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRN LKLPRMLTFKYLKQATELKDLCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSE LCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSW SNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLT GHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMK CGKTGWTPQLTCVDEREHRFLASEESQGSRNSSPESETSCPITTTDFPQ PTETTAMTETFVLTMEYK
20	AA	마우스	IL-2 (Gly3Ser)4- IL-2R α 의 세포외 도메인의 성숙 형태	APTSSSTSSSTAEAAQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRN LKLPRMLTFKYLKQATELKDLCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAE NFISNIRVIVVKLGSDNTFECQFDDSATVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSELCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRG FRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTIT TDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIP GYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTPQLTCVDEREHRFLASEESQGSRN SSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTETFVLTMEYK
21	AA	마우스	IL-2 (Gly3Ser)4- IL-2R α 의 세포외 도메인의 비프로세싱된 형태	MDSMQLASCVTTLTVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAAQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRN LKLPRMLTFKYLKQATELKDLCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGGSGGGSGGGSGGGSELCLYDPPEVP NATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSN SHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGWTPQ

[0136]

				QLTCVDEREHHRLASEESQGSRRSSPESETSCPITTTDFPQPTETTAMTE TFVLTMKEYK
22	AA	인간	IL-2 (Gly4Ser)4- IL-2R α 의 세포의 도메인의 성숙 형태	APTSSTSKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKH LQCLEELKPLEEVNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTF MCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG SELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTG NSSHSSWDNQCTSSATRNNTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPV DQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCVQGYRALHRGP AESVCKMTHGKTRWTQPOLICTGEMETSQFPGEKQPASPEGRPESET SCLVTITDFQ1QTEMAATMETSIFTTEYQ
23	AA	인간	IL-2 (Gly4Ser)4- IL-2R α 의 세포의 도메인의 비프로세싱된 형태	MDRMQLLSICIALSLVNTSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKH LQCLEELKPLEEVNLAQSKNFHL RPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMN NCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCTSSATRNNTKQVTP QPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFV VGQMVVYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPOLICTGEME TSQFPGEKQPASPEGRPESETSCLVTTTDFQ1QTEMAATMETSIFTTEY Q
24	AA	인간	IL-2 (Gly3Ser)4- IL-2R α 의 세포의 도메인의 성숙 형태	APTSSTSKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKH LQCLEELKPLEEVNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTF MCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSGGGSELCD DDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHS SWDNQCTSSATRNNTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQAS LPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCVQGYRALHRGPAESVC KMTHGKTRWTQPOLICTGEMETSQFPGEKQPASPEGRPESETSCLVTT TDFQ1QTEMAATMETSIFTTEYQ
25	AA	인간	IL-2 (Gly3Ser)4- IL-2R α 의 세포의 도메인의 비프로세싱된 형태	MDRMQLLSICIALSLVNTSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKH LQCLEELKPLEEVNLAQSKNFHL RPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGGSGGGSGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECK RGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCTSSATRNNTKQVTPQPEE QKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQ MVVYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPOLICTGEMETSQF PGEKQPASPEGRPESETSCLVTTTDFQ1QTEMAATMETSIFTTEYQ
26	AA	인간	IL-2 (Gly3Ser)3- IL-2R α 의 세포의 도메인의 성숙 형태	APTSSTSKKTQLQLEHLLDLQMLNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKH LQCLEELKPLEEVNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTF MCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSELCDDDPP EIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWD NQCTSSATRNNTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGH CREPPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCVQGYRALHRGPAESVCKMT HGKTRWTQPOLICTGEMETSQFPGEKQPASPEGRPESETSCLVTTDF Q1QTEMAATMETSIFTTEYQ
27	AA	인간	IL-2 (Gly3Ser)3- IL-2R α 의 세포의 도메인의 비프로세싱된 형태	MDRMQLLSICIALSLVNTSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLNGINN YKNPKLTRMLTFKFYMPKKA TELKH LQCLEELKPLEEVNLAQSKNFHL RPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGGSGGGSELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNCECKRGFRRI KSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCTSSATRNNTKQVTPQPEEQKERKT TEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCV VQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPOLICTGEMETSQFPGEKQP ASPEGRPESETSCLVTTTDFQ1QTEMAATMETSIFTTEYQ
28	NT	인간	IL-2 리더 쿼직화된 코작 서열	gcaccATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCACTTGCACTAAGTCTTG CACTTGTCACAAACAGT
29	NT	마우스	IL-2 (Gly4Ser)4- IL-2R α 의 세포의 도메인의 비프로세싱된 형태	ATGGACAGCATGCAGCTCGCATCCTGTGTACATTGACACTGTGTCTC CTTGTCACAGCGCACCCACTTCAAGCTCTACTTCAAGCTCTACAGCG GAAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGC AGCAGCTGTTGATGGACCTACAGGAGCTCCTGAGCAGGATGGAGAA TTACAGGAACCTGAACTCCCCAGGATGCTCACCTTCAAATTTTACTT GCCAAGCAGGCCACAGAATTGAAAGATCTTCAGTGCCTAGAAAGATG AACTTGGACCTCTGCGGCATGTTCTGATTGACTCAAAGCAAAGC

[0137]

				<p>TTTCATTGGGAAGATGCTGAGAATTTCTACGCAATATCAGAGTAAC TGTTGTA AAACTAAAGGGCTCTGACAACACATTTGAGTGCCAATTCGA TGATGAGTGCAGCAACTGTGGTGACCTTTCTGAGGAGATGGATAGCTT TCTGTCAAAGCATCATCTCAACAAGCCCTCAAggtggaggtggatcgtggg aggtggatcaggtggaggtggatccggtggaggtggatcGAACTGTGCTGTATG ACCCACC CGAGGTCCCAATGCCACATTCAAAGCCCTCTCTACAAGA ACGGGCAACATCCTAAACTGTGAATGCAAGAGAGGTTTCCGAAGACTA AAGAAATTTGGTCTATATGCGTTGCTTAGGAAACTCTGGAGCAGCA CTGCCAGTGCACAGCAACTCCCATGACAAATCGAGAAAGCAAGTTA CAGCTCAACTTGAACCCAGAAAGAGCAACAACCCACAACAGACATG CAGAAG CCAACACAGTCTATGCACCAAG AG AACTTACAG GTCATG CAG GGAGCCACCTCCTTGGAAACATGAAGATTCGAAGAGAACTCAT ATTCTGTGGAAGGACAGAGTGTCTACTACGAGTGTATTCCGGGATCA AAGGCTCACAGAGAGTCTCTGTATTAGCATCTGCAGATGAAGTG TGGGAAACCGGGGTGGAATCAGCCCCAGCTCAGATGTGTAGATGAA AGAGAAACCAACCGATTTCTGCGTAGTGAGGAATCTCAAGGAAGCA GAAATTTCTTCCCGAGAGTGAGACTTCTGCCCCATAAACCACACAG ACTTCCCAACCCACAGAAACAACCTGCAATTGACGGAGACATTTGTG CTCACAATGGAGTATAAGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATA A</p>
30	NT	마우스	IL-2 (Gly3Ser)- IL-2 R α 의 세포 외 도메인의 비프로세싱된 형태	<p>ATGGACAGCATGCAGCTCGCATCCTGTGTACATTGACACTTGTGCTC CTTGTCAACAGCGCACCCACTTCAAGCTTACTTCAAGCTCTACAGCG GAAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCACTGG AGCAGCTGTTGATGGAACCTACAGGAGCTCTGAGCAGGATGGAGAA TTACAGGAACCTGAAACTCCCAGGATGCTCACTTCAAATTTTACTT GCCCAAGCAGGCCACAGAAATTGAAAGATCTTCAGTGCCTAGAAGATG AACTTGGACCTCTGCGGCTGTTCTGGATTTGACTCAAAGCAAAAGC TTTCAATGGAAAGTCTGAGAATTTATCAGCAATATCAGATAACT GTTGTAAAACTAAAGGGCTCTGACAACACATTTGAGTGCCAATTCGA TGATGAGTCAGCAACTGTGGTGGACTTCTGAGGAGATGGATAGCCT TCTGTCAAAGCATCATCTCAACAAGCCCTCAAggtggaggttggaggaggt tcaggtggaggttggaggaggttctGAACTGTGTCTGATGACCCACCCGAG GTCCCAATGCCACATTCAAAGCCCTCTCTCAAGAAGACGCCACCATC CTAACTGTGAATGCAAGAGAGGTTTCCGAAGACTAAAGGAATTTGGT CTATATGCGTTGCTTAGGAACTCTGAGGACGCAACTGCCAGTGCA CCAGCAACTCCATGACAAATCGAGAAGCAAGTTACAGCTCAACTT GAACACCGAAGAGCAACAACCAACGACAGCATGCAAGAGCCAA CAGACTCTATGACCCAGAGAACCTTACAGTCACTGCAGGGAGCCAA CCTCCTTGGAAACATGAAGATTCCAAGGAATCTATCTTCTGGGAA GGACAGAGTGTTCACTACGAGTGATTTCCGGGATACAAGGCTTACA GAGAGGTTCTGCTATTAGCATCTGCAAGATGAAGTGTGGGAAACG GGGTGGACTCAGCCCCAGCTCAGATGTGTAGATGAAAGAGAACCC ACCGATTTCTGGCTAGTGAGGAATCTCAAGGAAGCAGAAATTTCTCT CCCCGAGATGAGACTTCTGCCCCATAAACCAACAGACATCCCAACAA CCCCAGAAACAATGCAATGACGGAGACATTTGTGCTCACAATGGA GTATAAGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATAA</p>
31	NT	마우스	IL-2 (Gly4Ser)- IL-2R α 의 세포 외 도메인의 비프로세싱된 형태	<p>ATGGACAGCATGCAGCTCGCATCCTGTGTACATTGACACTTGTGCTC CTTGTCAACAGCGCACCCACTTCAAGCTTACTTCAAGCTCTACAGCG GAAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCACTGG AGCAGCTGTTGATGGAACCTACAGGAGCTCTGAGCAGGATGGAGAA TTACAGGAACCTGAAACTCCCAGGATGCTCACTTCAAATTTTACTT GCCCAAGCAGGCCACAGAAATTGAAGATCTTCAGTGCCTAGAAGATG AACTTGGACCTTCTGCGGCTGTTCTGGATTTGACTCAAAGCAAAAGC TTTCAATGGAAAGTCTGAGAATTTATCAGCAATATCAGATAACT GTTGTAAAACTAAAGGGCTCTGACAACACATTTGAGTGCCAATTCGA TGATGAGTCAGCAACTGTGGTGGACTTCTGAGGAGATGGATAGCTT TCTGTCAAAGCATCATCTCAACAAGCCCTCAAggtggaggtggatcaggtgg aggtggatcgtggaggtggatcaggtggaggtggatccggtggaggtggatcGAAC TGTGTCTGTATGACCCACCCGAGGTCCCAATGCCACATTCAAAGCCC TCTCTCAAGAAGACGGACCATCTCAAAGTGTGAATGCAAGAGAGGT TTCCGAAGACTAAAGGAATTTGGTCTATATGCGTTGCTTAGGAAACT CTGGAGCAGCAACTGCGAGTGCACCGACCACTCCATGACAAATCGA GAAAGCAAGTTACAGCTCAACTTG AACACCGAAGAAAGCAACAAAC</p>

				ACAACAGACATGCAGAAGCCAACACAGTCTATGCACCAAGAGAACCT TACAGGTCACTGCAGGGAGCCACCTCTTGAAACATGAAGATTCCA AGAGAATCTATCTTCTGTGGAAGACAGAGTGTCTACTACGAGTGT ATTCGGGATACAAGGCTCTACAGAGAGGTCTGTATTAGCATCTG CAAGATGAAGTGTGGGAAAACGGGGTGGACTCAGCCCAGCTCACA TGTGTAGATGAAAGAGAACACCACCGATTCTGGCTAGTGAGGAATC TCAAGGAAGCAGAAATCTTCTCCGAGAGTGAGACTTCTGCCCA TAACCACCACAGACTTCCACAAACCCACAGAAACACTGCAATGACG GAGACATTTGTGCTACAATGGAGTATAAGGGTGGACATCACCATCA CCATCACTAATAA
32	NT	인간	IL-2 (Gly4Ser)4- IL-2Rα 의 세포의 도메인의 비프로세싱된 형태	ATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCACTGCACTAAGTCTTGCACTT GTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCT ACAACCTGGAGCATTTACTGCTGGATTACAGATGATTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAATCCAAACTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAGAACTCAAACTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAACAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA TGCTGATGAGACAGCAACCATTTGAGAATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTggtggaggtggtggtgga ggtggtcaggtggaggtggtggtcgggtggaggtggtggtc GAGCTCTGTGACGATGACCCGCCAGAGATCCCACACGCCACATTCAA AGCCATGGCCTACAAGGAAGGAACCATGTTGAAGTGTGAATGCAAGAG AGGTTTCCGCAGAATAAAAGCGGGTCACTCTATGCTCTGTAC AGGAACTCTAGCCACTCGCTCTGGGACAACCAATGTCAATGCACAA GCTCTGCCACTCGGAACACAGCAAGAACAGTGACACCTCAACCTGAA GAACAGAAAGAAAGGAAACACAGAAATGCAAGTCCAATGCAGC CAGTGGACCAAGCGAGCTTCCAGGTCACTGCAGGGAACCTCCACCA TGGGAAAATGAAGCCACAGAGAGAAATTTATCATTCTGTGGTGGGC AGATGGTTTATTATCAGTGCCTCAGGGATACAGGGCTCTACACAGA GGTCTGCTGAGAGCGTCTGCAAAATGACCCAGGGAAGACAAGGT GGACCCAGCCCCAGCTCATATGCACAGGTGAAATGGAGACCACTCA GTTTCCAGGTGAAGAGAAGCCTCAGGCAAGCCCCGAAGGCCGTCT GAGAGTGAGACTTCTGCTCTGTCACAAACAGATTTTCAAATACA GACAGAAATGGCTGCAACCATGGAGACGTCCATTTACAACAGAGT ACCAGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATAA
33	NT	인간	IL-2 (Gly3 Ser)4- IL-2Rα 의 세포의 도메인의 비프로세싱된 형태	ATGGACAGGATGCAACTCCTGTCTTGCACTGCACTAAGTCTTGCACTT GTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCT ACAACCTGGAGCATTTACTGCTGGATTACAGATGATTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAATCCAAACTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCCAAGAAGGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAG AACTCAAACTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAACAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA TGCTGATGAGACAGCAACCATTTGAGAATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTggtggaggttctggtggaggt tcaggtggaggttcgggtggaggttctGAGCTCTGTGACGATGACCCGCCAGA GATCCACACGCCACATTCAAAGCCATGGCCTACAAGGAAGGAACCA TGTTGAACTGTGAATGCAAGAGAGGTTTCCGCAGAATAAAAGCGG GTCACTCTATATGCTCTGTACAGGAACTTAGCCACTGCTCTGGGA CAACCAATGTCAATGCACAAGCTCTGCCACTCGGAACACAAACGAAAC AAGTGACACCTCAACCTGAAGAACAGAAAGAAAGGAAACACAGA AATGCAAAAGTCCAATGCAGCCAGTGGACCAAGCGAGCCTTCCAGGTC ACTGCAGGGAACCTCCACCATGGGAAAATGAAGCCACAGAGAGAAT TTATCATTTCTGTGGTGGGCGAGTGGTTTATTATCAGTGCCTCCAGG GATACAGGGCTCTACACAGAGTCTGCTGAGAGCGTCTGCAAAATG ACCCACGGGAAGACAAGGTGGACCCAGCCAGCTCATATGCACAG GTGAAATGGAGACCACTGATTTCCAGGTGAAGAGAAGCCTCAGGC AAGCCCCGAAGGCCGTCTGAGAGTGAGACTTCTGCTCTGTCAAA CAACAGATTTTCAAATACAGACAGAAATGGCTGCAACCATGGAGACG TCCATATTTACAACAGAGTACCAGGGTGGACATCACCATCACCATCAC TAATAA

[0139]

34	NT	인간	IL-2 (Gly3Ser)3- IL-2Rα의 세포외 도메인의 비프로세싱된 형태	ATGGACAGGATGCAACTCTGTCTTGCACTGAAGTCTTGCACTT GTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAGAAAAACACAGCT ACAACTGGAGCATTTACTGCTGGATTACAGATGATTTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAATCCAAACTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAAGTAAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAAGAACTCAAACTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAAGC AAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGT ATAGTTCTGGAAGTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA TGCTGATGAGACAGCAACATTGTAGAATTTCTGAACAGATGAGTTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTggtggaggttctggtggaggt tcaggtggaggttcgGAGCTCTGTGACGATGACCCGCCAGAGATCCCA CGCCACATTCAAAGCCATGGCTTACAAGGAAGGAACCATGTTGAAGT GTGAATGCAAGAGAGGTTTCCGAGAAATAAAAGCGGGTCACTCTAT ATGCTCTGTACAGGAACTCTAGCCACTCGTCTGGGACAACCAATG TCAATGCACAAGCTCTGCCACTCGGAACCAACGAACAAGTGACAC CTCAACTGAAGAACAGAAAGAAAGGAAACACAGAAATGCAAAG TCCAATGCAGCCAGTGACCAACGCGAGCTTCCAGGTCCTGCAGGG AACCTCCACATGGGAAATGAAGCCACAGAGAGAATTATCATTTT GTGGTGGGGCAGATGGTTTATTATCAGTGCCTCAGGGATACAGGG CTCTACACAGAGGTCCTGCTGAGAGCGTCTGCAAAATGACCCACGGG AAGACAAGGTGGACCCAGCCAGCTCATATGCACAGGTGAATGG AGACAGTCAGTTTCCAGGTGAAGAGAAGCCTCAGGCAAGCCCGA AGGCCGTCTGAGAGTGAGACTTCTGCTCTGCACAAACACAGATT TTCAATACAGACAGAAATGGTCAACCATGGAGAGCTCATATTT ACAACAGAGTACCAGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATAA
35	NT		코작 컨센서스	(gcc)gccRccAUGG
36	AA	마우스	IL-2 (Gly3Ser)3- IL-2Rα의 세포외 도메인의 비프로세싱된 형태	MYSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRNKLPRMLTFKFLPKQATELKDLCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGGGGGGGGSELCLYDPEVPNATFK ALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSR KQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREEPPPWKHEDS KRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISIC27KMKCGKTGTWQPQLTC VDEREHHRFLASEESQGSRRNSSPESETSCPIITTTDFPQPTETTAMTETFVL TMEYK
37	AA	마우스	IL-2 (Gly3Ser)3- IL-2Rα의 세포외 도메인의 성숙 형태	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRNKLPRMLTFKFLPKQATELKDLCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGGGGGGGGSELCLYDPEVPNATFK ALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNSHDKSR KQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREEPPPWKHEDS KRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCGKTGTWQPQLTCV DEREHRFLASEESQGSRRNSSPESETSCPIITTTDFPQPTETTAMTETFLT MEYK
38	AA	인간	IL-2 (Gly4Ser)5- IL-2Rα의 세포외 도메인의 비프로세싱된 형태	MDRMQLLSIALSLALVTNSAPTSSTSKTKQLQLEHLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKFMPPKATLKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISNINIVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSELCDPPEIPHATFKAMAYK EGTMLNCECKRGFRRIKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCCQCTSSATRNT TKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATE RIYHFVVGQMVVYQCQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPOLIC TGEMETSQFPGEKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQJQTEMAATMETS IFTEYQ
39	AA	인간	인간 IL-2 (Gly4Ser)5- IL-2Rα의 세포외 도메인의 성숙 형태	APTSSSTKTKQLQLEHLLDLQMILNGINNYPKPKLTRMLTFKFMPPKKA TELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINIVLELKGSETTF MCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG SGGGSELCDPPEIPHATFKAMAYKGTMLNCECKRGFRRIKSGSLY MLCTGNSSHSSWDNQCCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQ SPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCQGYR ALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPOLICTGEMETSQFPGEKQASPEG RPESETSCLVTTTDFQJQTEMAATMETSIFTEYQ

[0140]

40	AA	링커 서열 (Gly4Ser)4	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGG
41	AA	링커 서열 (Gly4Ser)5	GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG
42	NT	마우스 IL-2 (Gly3Ser)3-IL-2R α 의 세포의 도메인의 비프로세싱된 형태	ATGGACAGCATGCGAGTCGCATCCTGTGCACATTGACACTTGTGCTCTTGTCAACAGCGCACCCACTTCAAGCTCTACTCAAGCTCTACAGCGGAAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGCAGTGTGTGAGGACTACAGGAGCTCTGAGCAGGATGGAGAAATACAGGAACCTGAAACTCCCGAGGATGCTCACTTCAAATTTTACTTGCCCAAGCAGGCCACAGAATTGAAAGATCTTCAGTGCTAGGAATGAACTTGGACCTCTGCGGCATGTTCTGGATTGACTCAAAGCAAAAGCTTTCAATTGGAAGATGCTGAGAATTTCTACAGCAATATCAGAGTAAGTTGTGTAAACTAAAGGGCTCTGACACACAACTTGAAGTGCCAATTCGATGATGAGTCAGCAACTGTGGTGGACTTCTGAGGAGATGGATAGCCTTCTGCTCAAAGCATCATCTCAACAAGCCCTCAAGGTGGAGGTCTGTGGAGGTTCAGGTGGAGGTTCGGAACGTGTGCTGTATGACCCACCCGAGGTCCCAACTGCCAATTCAAAGCCCTCTCTACAAGAACGGCACCATTCTAACTGTGAATGCAAGAGAGGTTTCCGAAGACTAAAGGAATTGGTCTATATGCGTTGCTTAGGAAACTCTGGAGCAGCACTGCCAGTGCACCGACCACTCCCATGACAAATCGAGAAAGCAAGTTACAGCTCAACTTGAACCAACGAAGAGCAACAACCAACAGACATCGAGAAGCCAACACAGTCTATGACCAAGAGAACCTTACAGGTCATCGAGGAGGCCACTCTTGTGAACATGAAGATTCCAAGAGAATCATATTTCTGGGAAGGACAGAGTGTCTACTCAGAGTGTATTCGGGATACAGGCTCTACAGAGAGTCTCTGTTATGACATCTGCAAGATGAAGTGTGGGAAAACGGGTGGACTCAGCCCCAGCTCACATGTGTAGATGAAGAGAACACACCGATTCTGCGCTAGTGAGGAATCTCAAGGAAGCAGAAATTTCTTCCCGAGAGTGAGAGCTCTCGCCCATAAACCACACAGACTCCCAACACCAAGAACTGCAATGACGGAGACATTTGTGCTCAAGTGTAGTATAAGGTGGACATCACCATCACCATCAATAATA
43	AA	인간 IL-2 (Gly3Ser)2-IL-2R α 의 세포의 도메인의 성숙 형태	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLINGINNYKNPKLRLMTLTKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEVNLAQSKNFHLRPRDLISININVLKGSSETTFMCEYADETATIVFLNRWITFCQSIISTLTGGSGGGGSELCDPDPPEIHPATFKAMAYKEGTMFLNCEKRGFRIRKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCCQTSSATRNNTKQVTPQPEEQKERKITEMQSPMPQVDQASLPGHCREPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTPQLICTGEMETSQFPGEEKPASPEGRPESETSLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTEYQ
44	AA	인간 IL-2 (Gly3Ser)2-IL-2R α 의 세포의 도메인의 비프로세싱된 형태	MDRMQLLSCIALSLVLTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLINGINNYKNPKLRLMTLTKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEVNLAQSKNFHLRPRDLISININVLKGSSETTFMCEYADETATIVFLNRWITFCQSIISTLTGGSGGGSELCDPDPPEIHPATFKAMAYKEGTMFLNCEKRGFRIRKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCCQTSSATRNNTKQVTPQPE EQKERKITEMQSPMPQVDQASLPGHCREPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTPQLICTGEMETSQFPGEEKPASPEGRPESETSLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTEYQ
45	AA	인간 IL-2 (Gly3)-IL-2R α 의 세포의 도메인의 성숙 형태	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLINGINNYKNPKLRLMTLTKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEVNLAQSKNFHLRPRDLISININVLKGSSETTFMCEYADETATIVFLNRWITFCQSIISTLTGGGELCDPDPPEIHPATFKAMAYKEGTMFLNCEKRGFRIRKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCCQTSSATRNTTKQVTPCIPE-EQKERKITEMQSPMPQVDQASLPGHCREPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCVQGYRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTPQLICTGEMETSQFPGEEKPASPEGRPESETSLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTEYQ
46	AA	인간 IL-2 (Gly3)-IL-2R α 의 세포의 도메인의 비프로세싱된 형태	MDRMQLLSCIALSLVLTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMLINGINNYKNPKLRLMTLTKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEVNLAQSKNFHLRPRDLISININVLKGSSETTFMCEYADETATIVFLNRWITFCQSIISTLTGGGELCDPDPPEIHPATFKAMAYKEGTMFLNCEKRGFRIRKSGSLYMLCTGNSSHSSWDNQCCQTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKITEMQSPMPQVDQASLPGHCREPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCVQGYRALHR

				GPAESVCKMTHGKTRWTQPLICTGEMETSQFPGEKPQASPEGRPES ETSLVTTTDFQJQTEMAATMETSIFTTEYQ
47	NT	인간	IL-2 (Gly3Ser)2- IL-2Rα의 세포외 도메인의 비프로세싱된 형태	ATGGACAGGATGCAACTCCTGCTTGCATTGCACTAAGCTTGCACCT GTCAAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCT ACAACTGGAGCATTACTGCTGGATTACAGATGATTTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAATCCAAACTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCAAGGAAGGCCACAGAAGTAAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAGAAGTCAAACTCTGGAGGAAGTCTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAAGTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTAATA TGCTGATGAGACAGCAACATTGTAGAATTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTgggtggagggttctgggtggagg tcaGAGCTCTGTGACGATGACCCGCCAGAGATCCACACGCCACATTC AAAGCCATGGCTCAAGAAGGAAGCAACATGTTGAAGTGTGAATGCA AGAGAGGTTTCCGAGAAATAAAGCGGGTCACTCTATATGCTCTGT ACAGGAACTCTAGCCACTGCTCTGGGACAACCAATGTCATGACAC AAGCTCTGCCACTCGGAACACAAACGAAACAGTGACACCTCAACCTG AAGAACAAGAAAGGAAAGCAACAGAAATGCAAGTCCAATGCA GCCAGTGGACCAAGCGAGCTTCCAGGTCAGTGCAGGGAACCTCCAC CATGGGAAAATGAAGCCACAGAGAAATTTATCTTCTGTTGGTGGG GCAGATGGTTTATTATCAGTGCCTCAGGGATACAGGGCTCTACACA GAGGCTCTGCTGAGAGCGTCTGCAAAATGACCCACGGGAAGACAAG GTGGACCCAGCCAGCTCATATGCACAGGTGAAATGGAGACAGTC AGTTTCCAGGTGAAGAGAAGCTCAGGCAAGCCCGAAGGCCGTCC TGAGAGTGAGACTTCTGCTCGTCAACAACAGATTTCAAATACA GACAGAAATGGCTGCAACCATGGAGACGTCATTTTACAACAGAGT ACCAGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATAA
48	NT	인간	IL-2 (Gly3)- IL-2 Rα의 세포외 도메인의 비프로세싱된 형태	ATGGACAGGATGCAACTCCTGCTTGCATTGCACTAAGCTTGCACCT GTCAAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCT ACAACTGGAGCATTACTGCTGGATTACAGATGATTTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAATCCAAACTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCAAGGAAGGCCACAGAAGTAAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAGAAGTCAAACTCTGGAGGAAGTCTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAAGTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTAATA TGCTGATGAGACAGCAACATTGTAGAATTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTgggtggagggtGAGCTCTGT GACGATGACCCGCCAGAGATCCACACGCCACATTCAAAGCCATGGC CTACAAGGAAGGAACCATGTTGAATGTGAATGCAAGAGAGGTTTCC GCAGAAATAAAGCGGGTCACTCTATATGCTCTGTACAGGAAACTCT AGCCACTGCTCTGGGACAACCAATGTCAATGCACAAGCTCTGCCAC TCGGAACACAACGAAACAAGTGACACCTCAACCTGAAGAACAGAAA GAAAGGAAAACACAGAAATGCAAGTCCAATGCAGCCAGTGGACC AAGCGAGCCTTCCAGGTCACTGCAGGGAACCTCACCATGGGAAAAT GAAGCCACAGAGAGATTTATCATTCTGTTGGTGGGCGAGATGGTTTA TTATCAGTGCCTCAGGGATACAGGGCTCTACACAGAGGTCCTGCTG AGAGCGTCTGCAAAATGACCCACGGGAAGACAAGGTGGACCCAGCC CCAGCTCATATGCACAGGTGAAATGGAGACAGTCAAGTTCCAGGTG AAGAGAAGCCTCAGGCAAGCCCGAAGGCCGTCTGAGAGTGAGAC TTCCTGCTCGTCAACAACAGATTTCAAATACAGACAGAAATGGC TGCAACCATGGAGACGTCATATTTACAACAGAGTACCAGGGTGGAC ATCACCATCACCATCACTAATAA
49	NT	인간	IL-2 (Gly4Ser)5- IL-2Rα의 세포외 도메인의 비프로세싱된 형태	ATGGACAGGATGCAACTCCTGCTTGCATTGCACTAAGCTTGCACCT GTCAAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAAACACAGCT ACAACTGGAGCATTACTGCTGGATTACAGATGATTTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAATCCAAACTCACCAGGATGCTCACATTTAAGTT TTACATGCCCAAGGAAGGCCACAGAAGTAAACATCTTCAGTGTCTAG AAGAAGAAGTCAAACTCTGGAGGAAGTCTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAAGTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTAATA TGCTGATGAGACAGCAACATTGTAGAATTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTgggtggagggtgaggtggga gggtggatctgggtggagggtgaggtggatcgggtggagggtggatctGAGCT

[0142]

				CTGTGACGATGACCGCCAGAGATCCACACGCCATTCAAGGCCA TGCCCTACAAGGAAGGAACCATGTTGAACCTGTGAATGCAAGAGAGG TTTCCGACAATAAAAGCGGGTCACTCTATATGCTGTACAGGAA ACTCTAGCCACTCGTCTGGGACAACCAATGTCAATGCACAAGCTCTG CCACTCGGAACACAACGAAACAGTGACACCTCAACTGAAGAACAG AAAGAAAGGAAAACACAGAATGCAAGTCCAATGCAGCAGTGG ACCAAGCGAGCCTTCCAGGTCACTGAGGGAACCTCCACATGGGAA AATGAAGCCACAGAGAGAAATTTATCTTTCTGGTGGGGCAGATGGT TTATTATCAGTCGCTCAGGGATACAGGGCTCTACACAGAGGTCCTG CTGAGAGCGTCTGCAAAATGACCCACGGGAAGACAAGGTGGACCCA GCCCCAGCTCATATGCACAGGTGAATGGAGACAGTCACTTCCAG GTGAAGAGAAAGCCTCAGGCAAGCCCCGAGGCGCTCTGAGAGTGA GACTTCTGCTGCTCACAACAACAGATTTTCAAATACAGACAGAAAT GGCTGCAACCATGGAGACGTCCATATTTAACACAGATACAGGGGTG GACATCACCATCACCATCACTAATAA
50	AA		(Gly4Ser)3 펩티드	GGGSGGGSGGGG
51	AA		(Gly4Ser)2 펩티드	GGGSGGGG
52	AA		(Gly4Ser)1 펩티드	GGGG
53	NT		코작 서열	gccaccATGG
54	AA	마우스	IL-2 (Gly4Ser)4- IL-2R α 의 세포의 도메인의 비프로세싱된 형태 + 글리신 스페이서 및 폴리-히스티딘 영역	MDSMQLASCVTTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRNKLPRMLTFKFLPKQATELKDLCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGSGGGSGGGSGGGSGGGSELCLYDP PEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQC TSNSHDKSRKQVTAQLEHQEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCRE PPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRPASICKMKCGKTG WTQPQLTCVDEREHHFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQTET TAMTETFTVLTMEYKGGHHHHH
55	AA	마우스	IL-2 (Gly4Ser)5- IL-2R α 의 세포의 도메인의 비프로세싱된 형태 + 글리신 스페이서 및 폴리-히스티딘 영역	MDSMQLASCVTTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRNKLPRMLTFKFLPKQATELKDLCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSE LCLYDPPEVPNATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWS SNCQCTSNHDKSRKQVTAQLEHQEQQTITDMQKPTQSMHQENLT GHCREPPWKHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRPASICKMKC GKTGWTQPQLTCVDEREHHFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQ PTETTAMTETFTVLTMEYKGGHHHHH
56	AA	마우스	IL-2 (Gly3Ser)4- IL-2R α 의 세포의 도메인의 비프로세싱된 형태 + 글리신 스페이서 및 폴리-히스티딘 영역	MDSMQLASCVTTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRNKLPRMLTFKFLPKQATELKDLCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGSGGGSGGGSGGGSGGGSELCLYDPPEVP NATFKALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSN HDKSRKQVTAQLEHQEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPW KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRPASICKMKCGKTGWTQP QLTCVDEREHHFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQTETTAMTE TFVLTMEYKGGHHHHH
57	AA	마우스	IL-2 (Gly3Ser)3- IL-2R α 의 세포의 도메인의 비프로세싱된 형태 + 글리신 스페이서 및 폴리-히스티딘 영역	MDSMQLASCVTTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQH LEQLLMDLQELLSRMENYRNKLPRMLTFKFLPKQATELKDLCLEDEL GPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLGSDNTFECQFDDESA TVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGSGGGSGGGSGGGSELCLYDPPEVPNATFK ALSYKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCLGNSWSSNCQCTSNHDKSR KQVTAQLEHQEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPWKHEDS KRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRPASICKMKCGKTGWTQPQLTCV DEREHHFLASEESQGSRNSSPESETSCPIITTTDFPQTETTAMTETFTVLT MEYKGGHHHHH

[0143]

58	AA	인간	IL-2 (Gly3Ser)2-IL-2R α 의 세포외 도메인의 비프로세싱된 형태 + 클리신 스페이서 및 폴리-히스티딘 영역	MDRMQLLSICIALSALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKPYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISININIVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGGSGGSELCDPPPEIPHATFKAMAYKEGTMNLNCECKRGFRRIKSGS LYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEM QSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCQVQ YRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPOLICTGEMETSQFPGEKPKQASP EGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGGHHHHHH
59	AA	인간	IL-2 (Gly3Ser)3-IL-2R α 의 세포외 도메인의 비프로세싱된 형태 + 클리신 스페이서 및 폴리-히스티딘 영역	MDRMQLLSICIALSALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKPYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISININIVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGGSGGSELCDPPPEIPHATFKAMAYKEGTMNLNCECKRGFRRIKSGS LYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEM QSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCQVQ YRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPOLICTGEMETSQFPGEKPKQASP EGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGGHHHHHH
60	AA	인간	IL-2 (Gly3Ser)4-IL-2R α 의 세포외 도메인의 비프로세싱된 형태 + 클리신 스페이서 및 폴리-히스티딘 영역	MDRMQLLSICIALSALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKPYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISININIVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGGSGGSELCDPPPEIPHATFKAMAYKEGTMNLNCECKRGFRRIKSGS LYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEM QSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCQVQ YRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPOLICTGEMETSQFPGEKPKQASP EGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGGHHHHHH
61	AA	인간	IL-2 (Gly4Ser)4-IL-2R α 의 세포외 도메인의 비프로세싱된 형태 + 클리신 스페이서 및 폴리-히스티딘 영역	MDRMQLLSICIALSALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINN YKNPKLTRMLTFKPYMPKKATELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHL RPRDLISININIVLELKGSETTFMCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLT GGGSGGGSGGSELCDPPPEIPHATFKAMAYKEGTMNLNCECKRGFRRIKSGS LYMLCTGNSSSHSSWDNQCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEM QSPMQPVDQASLPGHCREPPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCQVQ YRALHRGPAESVCKMTHGKTRWTQPOLICTGEMETSQFPGEKPKQASP EGRPESETSCLVTTTDFQIQTEMAATMETSIFTTEYQGGHHHHHH
62	AA	인간	IL-2 (Gly3Ser)3-mutIL-2R α 의 세포외 도메인의 성숙 형태	APTSSSTKKTQLQLEHLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKPYMPKKA TELKHLCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISININIVLELKGSETTF MCEYADETATVEFLNRWITFCQSIISTLTGGSGGGSGGSELCDPP EIPHATFKAMAYKEGTMNLNCECKRGFTSIKSGSLYMLCTGNSSSHSSWDN QCQCTSSATRNTTKQVTPQPEEQKERKTTEMQSPMQPVDQASLPGH CREPPPWENEATERIYHFVVGQMVVYQCQVQYRALHRGPAESVCKMTH GKTRWTQPOLICTGEMETSQFPGEKPKQASPEGRPESETSCLVTTTDFQ QTEMAATMETSIFTTEYQ
63	NT	인간	IL-2 (Gly3Ser)3-mutIL-2R α Mut의 세포외 도메인의 비프로세싱된 형태	ATGGACAGGATGCAACTCTGTCTGCAATTGCACTAAGTCTTGCACTT GTCACAAACAGTGCACCTACTTCAAGTTCTACAAAGAAACACAGCT ACAACCTGGAGCATTTACTGCTGGATTTACAGATGATTTTGAATGGAAT TAATAATTACAAGAAATCCAAACTCACCAGGATGCTCATTAAAGTT TTACATGCCCCAAGAAAGGCCACAGAACTGAAACATCTTCAGTGCTAG AAGAAGAACTCAAACTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAGC AAAAACTTTCACTTAAGACCCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTA ATAGTTCTGGAACCTAAAGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA TGCTGATGAGACAGCAACCATTTAGAAATTTCTGAACAGATGGATTA CCTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACACTGACTggtggagggttcggtggagg tcaggtggagggttcgGAGCTCTGTGACGATGACCCGCCAGAGATCCACA CGCCACATTCAAAGCATGGCCTACAAGGAAGGAACCATGTTGAACT GTGAATGCAAGAGAGGTTTCACTCAATAAAAGCGGGTCACTCTAT ATGCTCTGTACAGGAACTCTAGCCACTCGTCTGGGACCAACCAATG TCAATGCACAAGCTCTGCCACTCGGAACACAAACGAAGTACAC CTCAACTGAAGAACAGAAAGAAAGGAAACACAGAAATGCAAGG TCCAATGCAGCAGTGGACCAAGCGACCTTCCAGGTCACTGCAGGG

[0144]

				AACCTCCACCATGGGAAATGAAGCCACAGAGAGAATTTATCATTTCTGTGGGGCAGATGTTTATTATCAGTCGCTCCAGGGGATACAGGGCTCTACACAGAGGTCCTGCTGAGAGCGTCTGCAAAATGACCCACG GG AAGACAAGGTGGACCCAGCCCCAGCTCATATGCACAGGTGAATGGAAGACCAAGTCAGTTTCCAGGTGAAGAGAAGCTCAGGCCAAGCCCCGAGGCCGTCTGAGAGTGAGACATCTCTGCCTGTCACAACAACAGATTTCAAATACAGACAGAAATGGCTGCAACCATGGAGAGCTCCATATTTACAACAGAGTACCAGGGTGACATCACCATCACTCAATAAA
64	AA	인간	IL-2 (Gly4Ser)-mutL-2Rα 의 세포의 도메인의 성숙 형태	APTSSSTTKTLQLEHLLDLQMLINGINNYKNPKLRMLTKFYMPKKA TELKHLQCLEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPDLISININIVILELKGSETTF MCEYADETATIVELFNRWITFCQSIISTLTGGGSGGGSGGGSGGGG SELCDDDPPEIPHATFKAMAYKEGTMNLNCEKRGFTSIKSGVSLMYCLT NSSHSSHDNQCCQTSSSATRNTHKQVTPQPEQKE RKITTEMOSPMQPV DQASLPGHCREPPPWENEATERIYHVVQGMVYYQCVQGYRALHRGP AESVCXMTHTGKRTWTQPLQICTGEMETSQFPGEEKPQASPEGRPESET SCLVTTTDFQIQTEMAATMETSITFTEYQ
65	NT	인간	IL-2 (Gly4Ser)-mutL-2Rα 의 세포의 도메인의 비프로세싱된 형태	ATGGACAGGATGCAACTCTGCTTGCATTGCACTAAGTCTTGCACTTGT CACACAAAGCTGCACATCTTCAAGTCTTACAAAAGAAAACAGAGT ACAACTGGAGCATTTACTGCTGGATTACAGATGATTTTGAACGGAAT TAATAATTACAAGAATCCCAAACCTACCAGGATGCTCACATTAAAGTT TTACATGCCCAAGAAGGCCACAGAAGTGAACATCTTTCAGTGTCTAG AAGAAGAAGCTCAAACTCTGGAGGAAGTGCTAAATTTAGCTCAAAAG CAAAAAAGTTCTACTAAGACCAGGGACTTAATCAGCAATATCAACGTGTA ATAGTCTTGAAGCTAAAGGGATCTGAAACAACATTCATGTGTGAATA TGCTGATGAGACAGCAACATTGTAGAATTTCTGAAACAGATGGATTAC CTTTTGTCAAAGCATCATCTCAACATGACTgggtggaggtgatctgggtga ggtggatcaggtgga ggtggatccggtggaggtgatct GAGCTCTGTGACGATGACCCGCGAGATGCCACACGCCACATTCAA AGCCATGGCTCTCAAGGAAGGAACCATGTTGAACGTGTAATGCAAG AGAGGTTTCACCTCAAATAAAAGCGGGTCACTCTATATGCTCTGTACA GGAAACTTACGCCACTCGTCTGGGACAACCAATTTATCATTCGTGGTGGGCA GATGGTTTATTATTCAGTGCCTCAGGGATACAGGGCTCTACACAGAG GTCTCTGCTGAGAGCGTCTGCAAAATGACCCACGGGAAGACAAGGTG GACCCAGCCCCAGCTCATATGCACAGGTGAAATGGAGACAGTCAGT TTTACAGGTGAAGAGAAGCTCAGGCCAAGCCCCGAGGCCGTCCTGA GAGTGAGACTTCTGCCTCTGTCACAACAACAG ATTTTCAAATACAGAC AGAAATGGCTGCAACCATGGAGACGTCCATATTTACAACAGAGTACC AGGGTGGACATCACCATCACCATCACTAATAA

[0145]

[0146]

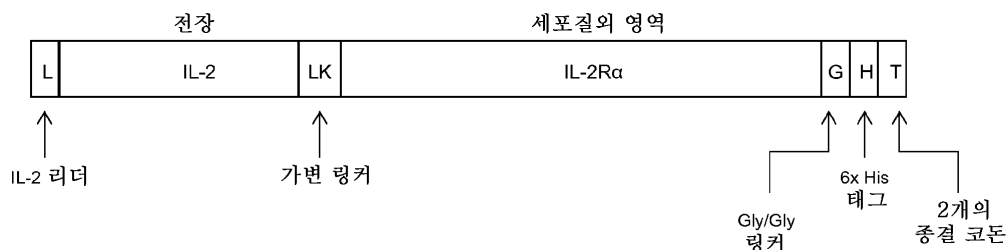
본원 명세서에서 언급된 모든 간행물 및 특허 출원은 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자의 수준을 나타낸다. 모든 간행물 및 특허 출원은 마치 각각의 개별 간행물 또는 특허 출원이 구체적으로 및 개별적으로 참조로 포함된다고 나타난 것과 동일한 정도로 본원에 참고로 포함된다.

[0147]

상기 발명은 이해의 명료성을 위해 예시 및 실시예에 의해 일부 상세하게 설명되었지만, 특정 변경 및 변형이 첨부된 청구항의 범위 내에서 실시될 수 있음이 명백할 것이다.

도면

도면1



도면2i

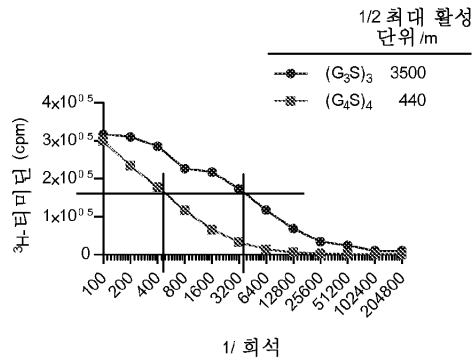
구축물

추정된 단백질 서열

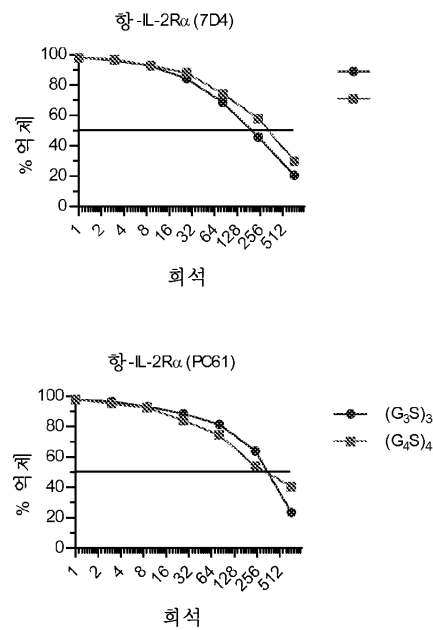
IL-2	MYSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQHLEQLLMDIQELL
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQ-QQQQQQHLEQLLMDIQELL
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQ-QQQQQQHLEQLLMDIQELL
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQ-QQQQQQHLEQLLMDIQELL
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα	MDSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQ-QQQQQQHLEQLLMDIQELL
IL-2Rα	-----
IL-2	RMENYRNLIKLPRLMTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPRLRHVLDLTQSKSFQLEDAENF
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα	RMENYRNLIKLPRLMTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPRLRHVLDLTQSKSFQLEDAENF
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα	RMENYRNLIKLPRLMTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPRLRHVLDLTQSKSFQLEDAENF
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα	RMENYRNLIKLPRLMTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPRLRHVLDLTQSKSFQLEDAENF
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα	RMENYRNLIKLPRLMTFKFYLPKQATELKDLCLEDELGPRLRHVLDLTQSKSFQLEDAENF
IL-2Rα	-----
IL-2	ISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ-----
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα	ISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGGGGGGG-
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα	ISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGGGGGGGGG
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα	ISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGGGGGGG--
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα	ISNIRVTVVKLKGSNTFECQFDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGGGGGGG----
IL-2Rα	-----
IL-2	-----
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα	---GGGGGGGGSELCLYDPEVFNATFKALS YKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCL
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα	GGGGGGGGGGGGSELCLYDPEVFNATFKALS YKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCL
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα	---GGGGGGGGSELCLYDPEVFNATFKALS YKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCL
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα	---GGGGGGGGSELCLYDPEVFNATFKALS YKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCL
IL-2Rα	-----ELCLYDPEVFNATFKALS YKNGTILNCECKRGFRRLKELVYMRCL
IL-2	-----
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα	GNSWSNQCQTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα	GNSWSNQCQTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα	GNSWSNQCQTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα	GNSWSNQCQTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW
IL-2Rα	GNSWSNQCQTSNSHDKSRKQVTAQLEHQKEQQTITDMQKPTQSMHQENLTGHCREPPPW
IL-2	-----
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα	KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCKGTGWTQPQLTCVDERHH
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα	KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCKGTGWTQPQLTCVDERHH
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα	KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCKGTGWTQPQLTCVDERHH
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα	KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCKGTGWTQPQLTCVDERHH
IL-2Rα	KHEDSKRIYHFVEGQSVHYECIPGYKALQRGPAISICKMKCKGTGWTQPQLTCVDERHH
IL-2	-----
IL-2-(G4S)4-IL-2Rα	RFLASEZSQGSRNSPESETSCPIITTDFFPQPTETTAMTETVLTMEYKGGHHHHH
IL-2-(G4S)5-IL-2Rα	RFLASEZSQGSRNSPESETSCPIITTDFFPQPTETTAMTETVLTMEYKGGHHHHH
IL-2-(G3S)4-IL-2Rα	RFLASEZSQGSRNSPESETSCPIITTDFFPQPTETTAMTETVLTMEYKGGHHHHH
IL-2-(G3S)3-IL-2Rα	RFLASEZSQGSRNSPESETSCPIITTDFFPQPTETTAMTETVLTMEYKGGHHHHH
IL-2Rα	RFLASEZSQGSRNSPESETSCPIITTDFFPQPTETTAMTETVLTMEYK-----

도면4

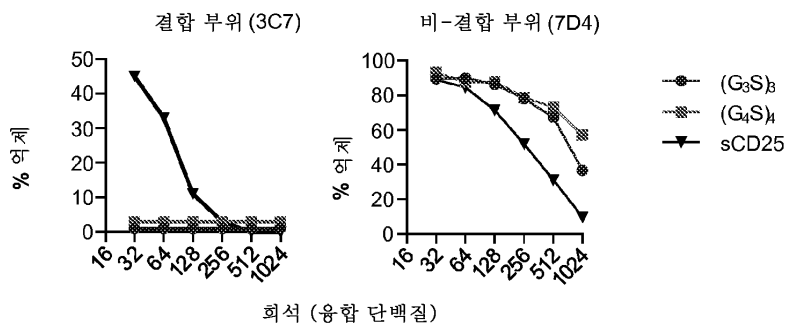
A



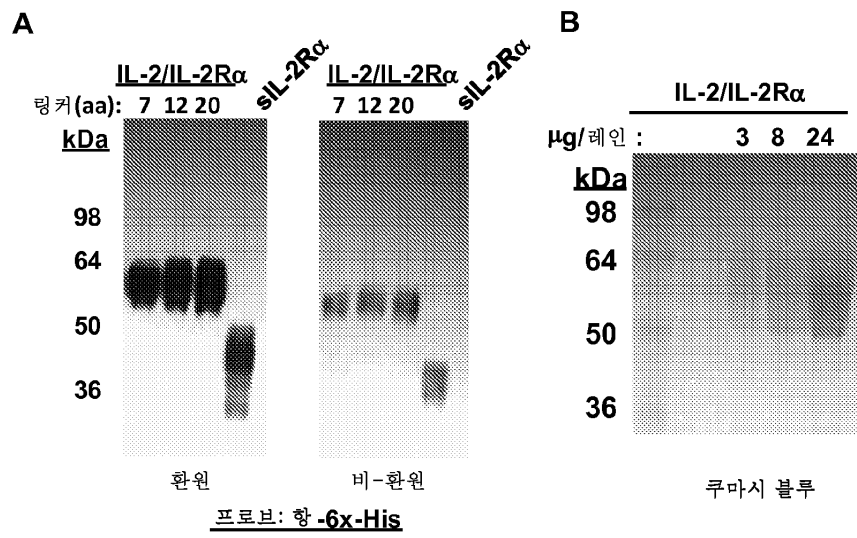
B



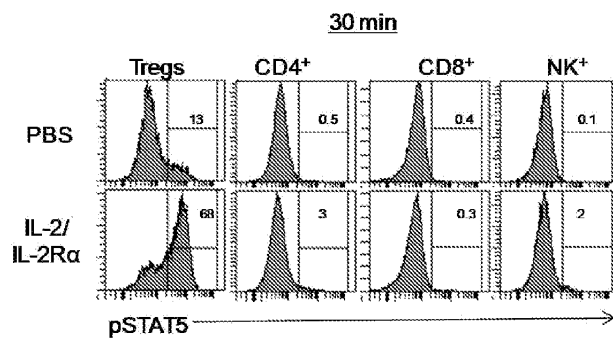
도면5



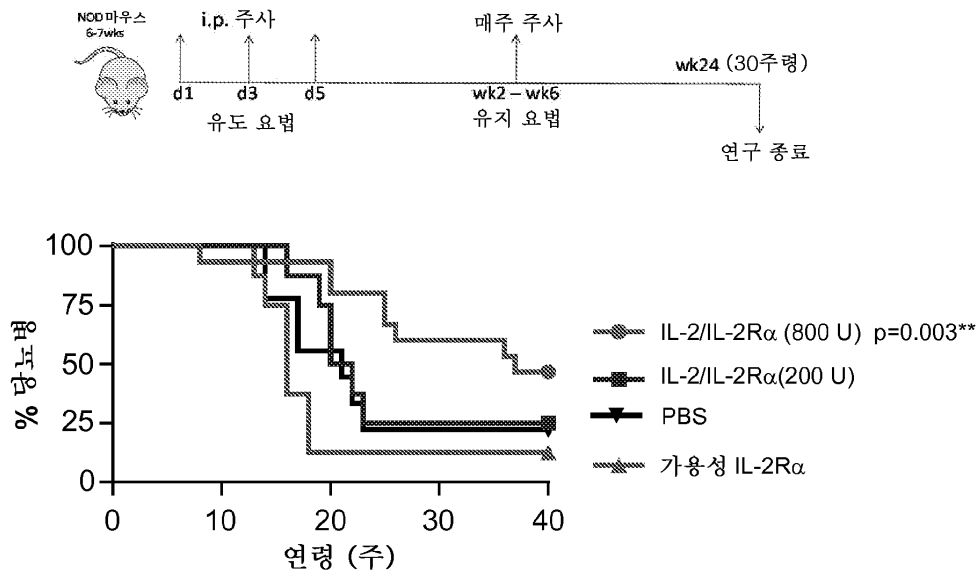
도면6



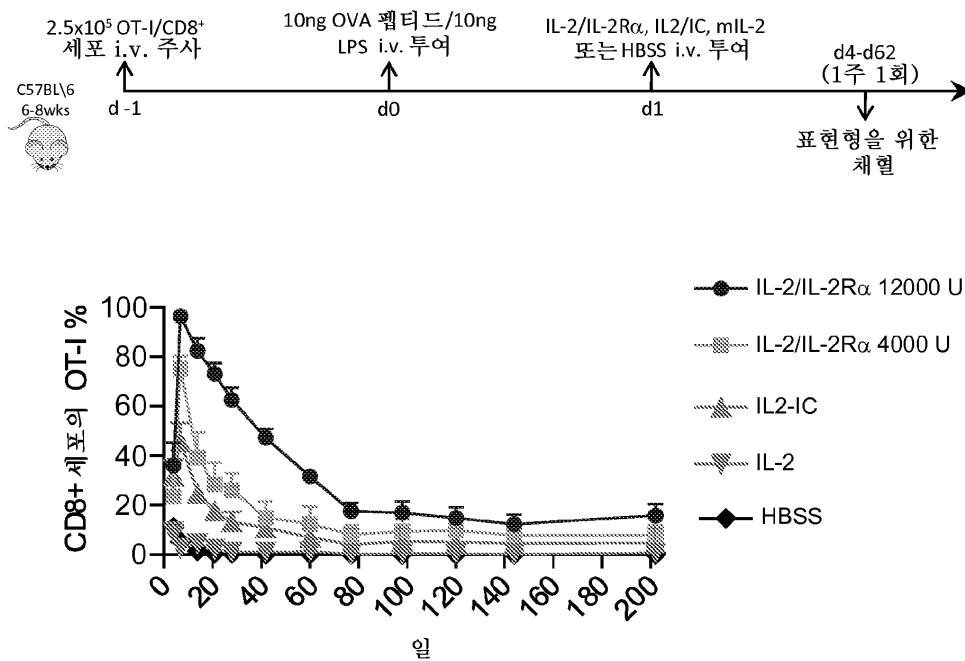
도면7



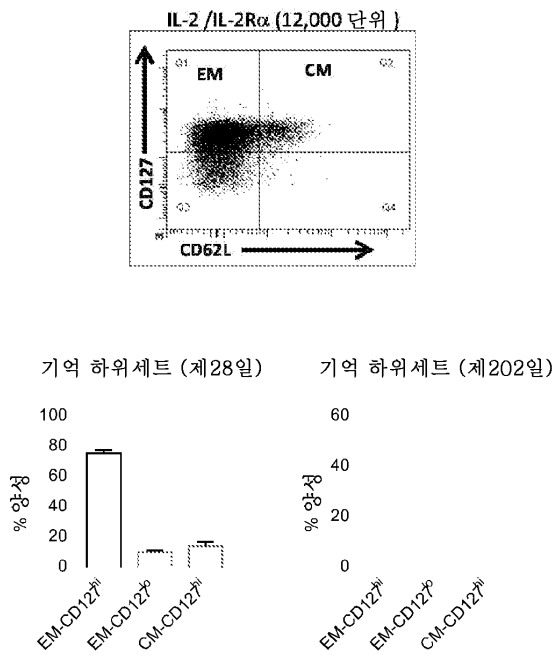
도면10



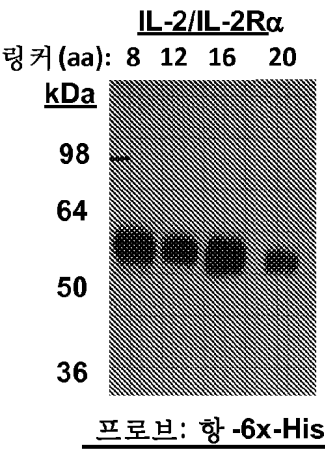
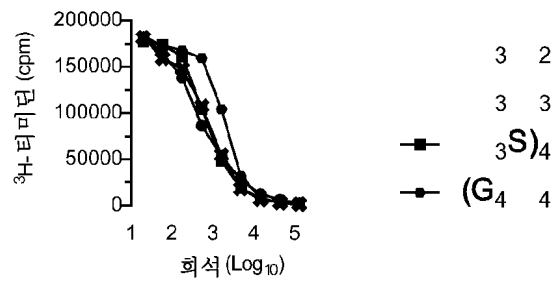
도면11



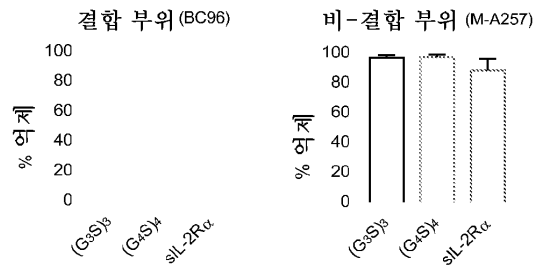
도면12



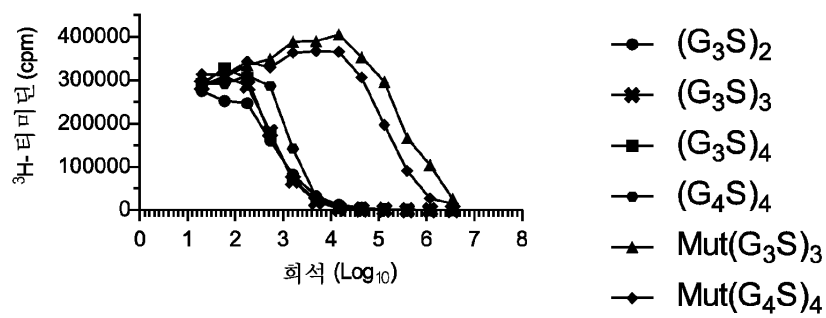
도면13



도면14



도면15



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Malek, Thomas

<120> INTERLEUKIN-2/INTERLEUKIN-2 RECEPTOR

ALPHA FUSION PROTEINS AND METHODS OF USE

<130> 060569-464173

<150> US 62/033,726

<151> 2014-08-06

<160> 65

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 153

<212> PRT

<213> Homo sapeins

<400> 1

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu

1 5 10 15
 Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

 20 25 30
 Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
 35 40 45
 Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
 50 55 60
 Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
 65 70 75 80
 Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys

 85 90 95
 Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
 100 105 110
 Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
 115 120 125
 Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
 130 135 140
 Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
 145 150

<210> 2

<211> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
 20 25 30
 Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
 35 40 45
 Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 3

<211> 169

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 3

Met Tyr Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
1 5 10 15
Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
20 25 30
Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
35 40 45

Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
50 55 60
Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu
65 70 75 80
Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu
85 90 95
Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
100 105 110

Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val
115 120 125

Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp
 130 135 140
 Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys
 145 150 155 160
 Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln

165

<210> 4

<211> 169

<212> PRT

<213>

> Mus musculus

<400> 4

Met Tyr Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
 1 5 10 15
 Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
 20 25 30
 Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
 35 40 45
 Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
 50 55 60

Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu
 65 70 75 80
 Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu
 85 90 95
 Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
 100 105 110
 Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val
 115 120 125

Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp
 130 135 140
 Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys
 145 150 155 160
 Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln

165

<210> 5

<211> 272

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Met Asp Ser Tyr Leu Leu Met Trp Gly Leu Leu Thr Phe Ile Met Val
1 5 10 15

Pro Gly Cys Gln Ala Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro
20 25 30

His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn
35 40 45

Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr
50 55 60

Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys
65 70 75 80

Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro
85 90 95

Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro
100 105 110

Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro
115 120 125

Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val
130 135 140

Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His
145 150 155 160

Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg
165 170 175

Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln
180 185 190

Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu

195				200				205							
Ser	Glu	Thr	Ser	Cys	Leu	Val	Thr	Thr	Thr	Asp	Phe	Gln	Ile	Gln	Thr
210				215				220							
Glu	Met	Ala	Ala	Thr	Met	Glu	Thr	Ser	Ile	Phe	Thr	Thr	Glu	Tyr	Gln
225				230				235				240			
Val	Ala	Val	Ala	Gly	Cys	Val	Phe	Leu	Leu	Ile	Ser	Val	Leu	Leu	Leu
245				250				255							
Ser	Gly	Leu	Thr	Trp	Gln	Arg	Arg	Gln	Arg	Lys	Ser	Arg	Arg	Thr	Ile
260				265				270							

<210> 6

<211> 251

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Glu	Leu	Cys	Asp	Asp	Asp	Pro	Pro	Glu	Ile	Pro	His	Ala	Thr	Phe	Lys
1				5					10					15	
Ala	Met	Ala	Tyr	Lys	Glu	Gly	Thr	Met	Leu	Asn	Cys	Glu	Cys	Lys	Arg
			20						25				30		
Gly	Phe	Arg	Arg	Ile	Lys	Ser	Gly	Ser	Leu	Tyr	Met	Leu	Cys	Thr	Gly
		35						40				45			
Asn	Ser	Ser	His	Ser	Ser	Trp	Asp	Asn	Gln	Cys	Gln	Cys	Thr	Ser	Ser

50				55				60							
Ala	Thr	Arg	Asn	Thr	Thr	Lys	Gln	Val	Thr	Pro	Gln	Pro	Glu	Glu	Gln
65				70				75				80			
Lys	Glu	Arg	Lys	Thr	Thr	Glu	Met	Gln	Ser	Pro	Met	Gln	Pro	Val	Asp
85				90				95							
Gln	Ala	Ser	Leu	Pro	Gly	His	Cys	Arg	Glu	Pro	Pro	Pro	Trp	Glu	Asn
100				105				110							
Glu	Ala	Thr	Glu	Arg	Ile	Tyr	His	Phe	Val	Val	Gly	Gln	Met	Val	Tyr

115 120 125

Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu

130 135 140
 Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln
 145 150 155 160
 Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu
 165 170 175
 Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys

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

<210> 7

<211> 219

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys
 1 5 10 15
 Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg
 20 25 30
 Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly
 35 40 45
 Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser

50 55 60
 Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln
 65 70 75 80
 Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp
 85 90 95

Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn
100 105 110
Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr
115 120 125
Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu
130 135 140
Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln
145 150 155 160
Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu
165 170 175
Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys
180 185 190
Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr
195 200 205
Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
210 215
<210> 8
<211> 268
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 8
Met Glu Pro Arg Leu Leu Met Leu Gly Phe Leu Ser Leu Thr Ile Val
1 5 10 15
Pro Ser Cys Arg Ala Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro
20 25 30
Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn
35 40 45
Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met
50 55 60
Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn
65 70 75 80

Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln

85 90 95

Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met

100 105 110

His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys

115 120 125

His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val

130 135 140

His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala

145 150 155 160

Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro

165 170 175

Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser

180 185 190

Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser

195 200 205

Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala

210 215 220

Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys Val Ala Val Ala

225 230 235 240

Ser Cys Leu Phe Leu Leu Ile Ser Ile Leu Leu Leu Ser Gly Leu Thr

245 250 255

Trp Gln His Arg Trp Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile

260 265

<210> 9

<211> 247

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 9

Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys

1 5 10 15

Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg
20 25 30
Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn
35 40 45
Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser
50 55 60
Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr
65 70 75 80
Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu
85 90 95
Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys
100 105 110
Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile
115 120 125
Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys
130 135 140
Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val
145 150 155 160
Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly
165 170 175
Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr
180 185 190
Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe
195 200 205
Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys Val Ala Val Ala Ser Cys Leu Phe Leu
210 215 220
Leu Ile Ser Ile Leu Leu Leu Ser Gly Leu Thr Trp Gln His Arg Trp
225 230 235 240
Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile
245

<210> 10

<211> 215

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 10

Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys

1 5 10 15
Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg

20 25 30
Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn

35 40 45
Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser

50 55 60
Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr

65 70 75 80
Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu

85 90 95
Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys

100 105 110
Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile

115 120 125
Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys

130 135 140
Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val

145 150 155 160
Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly

165 170 175
Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr

180 185 190
Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe

195 200 205
Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys

210 215

<210> 11

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> (Gly3Ser)4 linker

<400> 11

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> (Gly3Ser)2 linker

<400> 12

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 13

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> (Gly3Ser)3 linker

<400> 13

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 14

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> (Gly3Ser)5 linker

<400> 14

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15
Gly Gly Gly Ser
20
<210> 15
<211> 3
<212>
PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Gly3 linker
<400> 15
Gly Gly Gly
1
<210> 16
<211> 384
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthesized Mature form of IL-2
(Gly4Ser)4-extracellular domain of IL-2 R
<400> 16
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln
1 5 10 15
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu Glu Gln Leu Leu
20 25 30
Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg Asn Leu
35 40 45
Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu Pro Lys Gln Ala
50 55 60
Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu
65 70 75 80
Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp

85

90

95

Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu Lys

100

105

110

Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr

115

120

125

Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile

130

135

140

Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

145

150

155

160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro

165

170

175

Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly

180

185

190

Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu

195

200

205

Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln

210

215

220

Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln

225

230

235

240

Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro

245

250

255

Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro

260

265

270

Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu

275

280

285

Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln

290

295

300

Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly

305

310

315

320

Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg

325

330

335

Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu
340 345 350

Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr
355 360 365

Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys
370 375 380

<210> 17

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2

(Gly4Ser)4-extracellular domain of IL-2 R

<400> 17

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
1 5 10 15

Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
20 25 30

Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
35 40 45

Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
50 55 60

Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu
65 70 75 80

Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu
85 90 95

Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
100 105 110

Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val
115 120 125

Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp

130	135	140	
Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys			
145	150	155	160
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
	165	170	175
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys			
	180	185	190
Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser			
195	200	205	
Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg			
210	215	220	
Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser			
225	230	235	240
Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln			
	245	250	255
Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp			
	260	265	270
Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His			
275	280	285	
Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr			
290	295	300	
His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr			
305	310	315	320
Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys			
	325	330	335
Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg			
	340	345	350
Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn			
	355	360	365
Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe			
370	375	380	

Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr
385 390 395 400

Met Glu Tyr Lys

<210> 18

<211> 389

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form of IL-2 (Gly4Ser)5-
extracellular domain of IL-2 R

<400> 18

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln
1 5 10 15

Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu Glu Gln Leu Leu
20 25 30

Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg Asn Leu

35 40 45

Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu Pro Lys Gln Ala
50 55 60

Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu
65 70 75 80

Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp
85 90 95

Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu Lys

100 105 110

Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr
115 120 125

Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile
130 135 140

Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu

165 170 175

Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu

180 185 190

Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe

195 200 205

Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp

210 215 220

Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser Arg Lys

225 230 235 240

Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr

245 250 255

Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu Thr Gly

260 265 270

His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys Arg Ile

275 280 285

Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly

290 295 300

Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys

305 310 315 320

Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu

325 330 335

Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg

340 345 350

Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp

355 360 365

Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe Val Leu

370 375 380

Thr Met Glu Tyr Lys

385

<210> 19

<211> 409

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly4Ser)5-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 19

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu

1 5 10 15

Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala

20 25 30

Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu

35 40 45

Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn

50 55 60

Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu

65 70 75 80

Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu

85 90 95

Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe

100 105 110

Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val

115 120 125

Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp

130 135 140

Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys

145 150 155 160

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

165 170 175

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

180 185 190

Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr

195 200 205

 Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys
 210 215 220
 Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu
 225 230 235 240
 Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp
 245 250 255
 Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln
 260 265 270

 Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu
 275 280 285
 Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp
 290 295 300
 Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu
 305 310 315 320
 Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile
 325 330 335

 Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr
 340 345 350
 Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser
 355 360 365
 Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile
 370 375 380
 Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu
 385 390 395 400

 Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys
 405

 <210> 20
 <211> 380
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form of IL-2 (Gly3Ser)4-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 20

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln

1 5 10 15

Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu Glu Gln Leu Leu

20 25 30

Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg Asn Leu

35 40 45

Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu Pro Lys Gln Ala

50 55 60

Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu

65 70 75 80

Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp

85 90 95

Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu Lys

100 105 110

Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr

115 120 125

Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile

130 135 140

Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro

165 170 175

Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn

180 185 190

Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met

195 200 205

Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn

[illegible]

His	Tyr	Glu	Cys	Ile	Pro	Gly	Tyr	Lys	Ala	Leu	Gln	Arg	Gly	Pro	Ala
290			295			300									
Ile	Ser	Ile	Cys	Lys	Met	Lys	Cys	Gly	Lys	Thr	Gly	Trp	Thr	Gln	Pro
305			310			315			320						
Gln	Leu	Thr	Cys	Val	Asp	Glu	Arg	Glu	His	His	Arg	Phe	Leu	Ala	Ser
325			330			335									
Glu	Glu	Ser	Gln	Gly	Ser	Arg	Asn	Ser	Ser	Pro	Glu	Ser	Glu	Thr	Ser
340			345			350									

Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala
355 360 365
Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys
370 375 380

<210> 21

 $\langle 211 \rangle$ 400

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly3Ser)4-
extracellular domain of IL-2 R

<400> 21

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu

1 5 10 15

Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
 20 25 30
 Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
 35 40 45
 Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
 50 55 60
 Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu
 65 70 75 80

 Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu
 85 90 95
 Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
 100 105 110
 Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val
 115 120 125
 Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp
 130 135 140

 Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys
 145 150 155 160
 Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 165 170 175
 Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro
 180 185 190
 Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly
 195 200 205

 Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu
 210 215 220
 Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln
 225 230 235 240
 Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln
 245 250 255
 Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro

260 265 270
 Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro
 275 280 285
 Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu
 290 295 300
 Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln
 305 310 315 320
 Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly
 325 330 335
 Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg
 340 345 350
 Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu
 355 360 365
 Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr
 370 375 380
 Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys
 385 390 395 400

<210> 22

<211> 372

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form IL-2 (Gly4Ser)4-
 extracellular domain of IL-2 R

<400> 22

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
 20 25 30
 Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
 35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
 50 55 60
 Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
 65 70 75 80
 Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
 85 90 95
 Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
 100 105 110

 Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
 115 120 125
 Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro
 145 150 155 160
 Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly
 165 170 175

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

 Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His
 245 250 255
 Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr
 260 265 270
 His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr
 275 280 285
 Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His

[illegible]

Thr Glu Tyr Gln

370

<210> 23

<211> 392

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly4Ser)4-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 23

Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu

1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile

35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe

50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu

65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys

85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile

100 105 110
Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala

115 120 125
Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe

130 135 140
Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys

165 170 175
Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala

180 185 190
Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg

195 200 205
Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser

210 215 220
His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg

225 230 235 240
Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg

245 250 255
Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser

260 265 270
Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr

275 280 285
Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys

290 295 300
Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys

305 310 315 320
Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys

325 330 335
Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln

340 345 350
Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr

355 360 365
Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr

370 375 380

Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln

385 390

<210> 24

<211> 368

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form IL-2 (Gly3Ser)4-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 24

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130	135	140	
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro			
145	150	155	160
His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn			
	165	170	175
Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr			
	180	185	190
Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys			
195	200	205	
Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro			
210	215	220	
Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro			
225	230	235	240
Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro			
	245	250	255
Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val			
260	265	270	
Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His			
275	280	285	
Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg			
290	295	300	
Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln			
305	310	315	320
Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu			
	325	330	335
Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr			
340	345	350	
Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln			
355	360	365	
<210> 25			
<211> 388			

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3Ser)4-
extracellular domain of IL-2 R

<400> 25

Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
130 135 140

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro
165 170 175

Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly
180 185 190

Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser

195 200 205
 Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp
 210 215 220
 Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys
 225 230 235 240
 Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu
 245 250 255
 Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His
 260 265 270

 Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr
 275 280 285
 His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr
 290 295 300
 Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His
 305 310 315 320
 Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met
 325 330 335

 Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu
 340 345 350
 Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe
 355 360 365
 Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr
 370 375 380
 Thr Glu Tyr Gln
 385
 <210> 26
 <211> 364
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223>
 Synthesized mature form IL-2 (Gly3Ser)3-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 26

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe

145 150 155 160

Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys

165 170 175

Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr

180 185 190

Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser

195 200 205

Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu

210 215 220

Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val

225 230 235 240

Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu

245 250 255
Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val
260 265 270
Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala
275 280 285
Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro
290 295 300
Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu

305 310 315 320
Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser
325 330 335
Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala
340 345 350
Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
355 360

<210> 27

<211> 384

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly3Ser)3-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 27

Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30
Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45
Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe

50 55 60
 Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
 65 70 75 80
 Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
 85 90 95
 Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
 100 105 110
 Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala

 115 120 125
 Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
 130 135 140
 Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 145 150 155 160
 Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro
 165 170 175
 His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn

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

 245 250 255
 Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro
 260 265 270
 Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val
 275 280 285
 Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His
 290 295 300

Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg

305 310 315 320

Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln

325 330 335

Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu

340 345 350

Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr

355 360 365

Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln

370 375 380

<210> 28

<211> 66

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IL-2 leader optimized Kozak sequence

<400> 28

gccaccatgg acaggatgca actcctgtct tgcattgcac taagtcttgc acttgtcaca 60

aacagt 66

<210> 29

<211> 1239

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2

(Gly4Ser)4-extracellular domain of IL-2 R

<400> 29

atggacagca tgcagctgc atcctgtgtc acattgacac ttgtgctcct tgtcaacagc 60

gcaccactt caagctctac ttcaagctct acagcggaag cacagcagca gcagcagcag 120

cagcagcagc agcagcacct ggagcagctg ttgatggacc tacaggagct cctgagcagg 180

atggagaatt acaggaacct gaaactcccc aggatgtca cttcaaatt ttacttgccc 240

aagcaggcca cagaattgaa agatcttcag tgcctagaag atgaacttgg acctctgcgg 300

catgttctgg atttgactca aagcaaaagc tttcaattgg aagatgctga gaatttcac 360
agcaatatca gagtaactgt tgtaaaacta aagggtctctg acaacacatt tgagtgccaa 420
ttcgatgatg agtcagcaac tgtggtggac tttctgagga gatggatagc cttctgtcaa 480

agcatcatct caacaagccc tcaaggtgga ggtggatctg gtggaggtgg atcaggtgga 540
ggtggatccg gtggaggtgg atctgaactg tgtctgtatg acccaccga ggtccccaat 600
gccacattca aagccctctc ctacaagaac ggcaccatcc taaactgtga atgcaagaga 660
ggtttccgaa gactaaagga attggtctat atgcgttgct taggaaactc ctggagcagc 720
aactgccagt gcaccagcaa ctcccatgac aaatcgagaa agcaagttac agctcaactt 780
gaacaccaga aagagcaaca aaccacaaca gacatgcaga agccaacaca gtctatgcac 840
caagagaacc ttacaggtca ctgcagggag ccacctcctt ggaaacatga agattccaag 900
agaatctatc atttcgtgga aggacagagt gttcactacg agtgtattcc gggatacaag 960

gctctacaga gaggtcctgc tattagcatc tgcaagatga agtgtgggaa aacggggtgg 1020
actcagcccc agctcacatg tgtagatgaa agagaacacc accgatttct ggctagttag 1080
gaatctcaag gaagcagaaa ttcttctccc gagagtgaga cttctgccc cataaccacc 1140
acagacttcc cacaaccac agaaacaact gcaatgacgg agacatttgt gtcacaatg 1200
gagtataagg gtggacatca ccatcacat cactaataa 1239

<210> 30

<211> 1227

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly3Ser)4-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 30

atggacagca tgcagctgc atcctgtgtc acattgacac ttgtgctcct tgtcaacagc 60
gcaccactt caagctctac ttcaagctct acagcggaag cacagcagca gcagcagcag 120
cagcagcagc agcagcacct ggagcagctg ttgatggacc tacaggagct cctgagcagg 180
atggagaatt acaggaacct gaaactcccc aggatgctca cttcaaatt ttacttgccc 240
aagcaggcca cagaattgaa agatcttcag tgcttagaag atgaacttgg acctctgcgg 300
catgttctgg atttgactca aagcaaaagc tttcaattgg aagatgctga gaatttcac 360
agcaatatca gagtaactgt tgtaaaacta aagggtctctg acaacacatt tgagtgccaa 420

ttcgatgatg agtcagcaac tgtggtggac tttctgagga gatggatagc cttctgtcaa 480
 agcatcatct caacaagccc tcaaggtgga ggttctggtg gaggttcagg tggaggttcg 540
 ggtggagggt ctgaactgtg tctgtatgac ccacccgagg tccccaatgc cacattcaaa 600
 gccctctcct acaagaacgg caccatccta aactgtgaat gcaagagagg tttccgaaga 660
 ctaaaggaat tggctctatg gcgttgctta ggaaactcct ggagcagcaa ctgccagtgc 720
 accagcaact cccatgacaa atcgagaaag caagttacag ctcaacttga acaccagaaa 780
 gagcaacaaa ccacaacaga catgcagaag ccaacacagt ctatgcacca agagaacctt 840
 acaggtcact gcagggagcc acctccttgg aaacatgaag attccaagag aatctatcat 900

ttcgtggaag gacagagtgt tctactagag tgtattccgg gatacaaggc tctacagaga 960
 ggtcctgcta ttagcatctg caagatgaag tgtgggaaaa cggggtggac tcagccccag 1020
 ctacatgtg tagatgaaag agaaccacac cgatttctgg ctagtgagga atctcaagga 1080
 agcagaaatt ctctccga gagtgagact tctgcccc taaccaccac agacttccca 1140
 caaccacag aaacaactgc aatgacggag acatttgtgc tcacaatgga gtataagggt 1200
 ggacatcacc atcacatca ctaataa 1227

<210> 31

<211> 1254

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly4Ser)5-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 31

atggacagca tgcagctcgc atcctgtgtc acattgacac ttgtgctcct tgtcaacagc 60
 gcacccattt caagctctac ttcaagctct acagcggaag cacagcagca gcagcagcag 120
 cagcagcagc agcagcacct ggagcagctg ttgatggacc tacaggagct cctgagcagg 180
 atggagaatt acaggaacct gaaactcccc aggatgtctc cttcaaatt ttacttgccc 240
 aagcaggcca cagaattgaa agatcttcag tgcctagaag atgaacttgg acctctgcgg 300
 catgttctgg atttgactca aagcaaaagc tttcaattgg aagatgtga gaatttcac 360

agcaatatca gagtaactgt tgtaaaacta aagggtcttg acaacacatt tgagtgccaa 420
 ttcgatgatg agtcagcaac tgtggtggac tttctgagga gatggatagc cttctgtcaa 480
 agcatcatct caacaagccc tcaaggtgga ggtggatcag gtggaggtgg atctggtgga 540
 ggtggatcag gtggaggtgg atccggtgga ggtggatctg aactgtgtct gtatgacca 600

cccgaggctc ccaatgccac attcaaagcc ctctcctaca agaacggcac catcctaaac 660
 tgtgaatgca agagagggtt ccgaagacta aaggaattgg tctatatgcg ttgcttagga 720
 aactcctgga gcagcaactg ccagtgacc agcaactccc atgacaaatc gagaaagcaa 780
 gtacagctc aacttgaaca ccagaaagag caacaaacca caacagacat gcagaagcca 840

acacagtcta tgcaccaaga gaaccttaca ggtcactgca gggagccacc tccttgga 900
 catgaagatt ccaagagaat ctatcatttc gtggaaggac agagtgttca ctacgagtgt 960
 attccgggat acaaggctct acagagaggt cctgctatta gcatctgcaa gatgaagtgt 1020
 gggaaaacgg ggtggactca gcccagctc acatgtgtag atgaaagaga acaccaccga 1080
 tttctggcta gtgaggaatc tcaaggaagc agaaattctt ctcccagagag tgagacttcc 1140
 tgcccataa ccaccacaga ctcccacaa cccacagaaa caactgcaat gacggagaca 1200
 tttgtgctca caatggagta taagggtgga catcaccatc accatcacta ataa 1254

<210

> 32

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly4Ser)4-
 extracellular domain of IL-2 R

<400> 32

atggacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaacagct 60
 gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120
 ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
 acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240
 gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttactta 300

agaccaggga acttaatcag caatatcaac gtaatagtgc tggaactaaa gggatctgaa 360
 acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
 tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactg gtggagggtg atctggtgga 480
 ggtggatcag gtggagggtg atccggtgga ggtggatctg agctctgtga cgatgaccgc 540
 ccagagatcc cacacgccac attcaaagcc atggcctaca aggaaggaac catgttgaac 600
 tgtgaatgca agagagggtt ccgcagaata aaaagcgggt cactctatat gctctgtaca 660
 ggaaactcta gccactcgtc ctgggacaac caatgtcaat gcacaagctc tgccactcgg 720

aacacaacga aacaagtgac acctcaacct gaagaacaga aagaaaggaa aaccacagaa 780
 atgcaaagtc caatgcagcc agtggaccaa gcgagccttc caggctactg cagggaacct 840
 ccacatggg aaaatgaagc cacagagaga atttatcatt tcgtggtggg gcagatggtt 900
 tattatcagt gcgtccaggg atacagggtt ctacacagag gtcctgctga gagcgtctgc 960
 aaaatgacct acgggaagac aaggtggacc cagccccagc tcatatgcac aggtgaaatg 1020
 gagaccagtc agtttcagg tgaagagaag cctcaggcaa gcccgaagg cgtctctgag 1080
 agtgagactt cctgcctcgt cacaacaaca gattttcaaa tacagacaga aatggctgca 1140
 accatggaga cgtccatatt tacaacagag taccagggtg gacatcacca tcaccatcac 1200
 taataa 1206

<210> 33

<211> 1194

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3Ser)4-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 33

atggacagga tgcaactcct gtcttgcat gcactaagtc ttgcacttgt cacaacagtc 60
 gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120
 ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
 acatttaagt ttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240
 gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttactta 300

agaccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360
 acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
 tggattacct tttgtcaaag catcatctca aactgactg gtggagggtc tgggtggagg 480
 tcagggtggag gttcgggtgg aggttctgag ctctgtgacg atgacccgcc agagatccca 540
 cagcccat tcaaagccat ggcctacaag gaaggaacca tgttgaactg tgaatgcaag 600
 agaggtttcc gcagaataaa aagcgggtca ctctatatgc tctgtacagg aaactctagc 660
 cactgctcct gggacaacca atgtcaatgc acaagctctg ccactcggaa cacaacgaaa 720
 caagtgcac ctcaacctga agaacagaaa gaaaggaaaa ccacagaaat gcaaagtcca 780

atgcagccag tggaccaagc gagccttcca ggtcactgca gggaacctcc accatgggaa 840

aatgaagcca cagagagaat ttatcatttc gtggtggggc agatggttta ttatcagtgc 900
gtccagggat acagggctct acacagaggt cctgctgaga gcgtctgcaa aatgaccac 960
gggaagacaa ggtggaccca gcccagctc atatgcacag gtgaaatgga gaccagtcag 1020
tttccagggtg aagagaagcc tcaggcaagc cccgaaggcc gtcctgagag tgagacttcc 1080
tgctcgtca caacaacaga ttttcaaata cagacagaaa tggctgcaac catggagacg 1140
tccatattta caacagagta ccagggtgga catcaccatc accatcacta ataa 1194

<210>

34

<211> 1182

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly3Ser)3-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 34

atggacagga tgcaactcct gtcttgcatt gcactaagtc ttgcacttgt caciaaacagt 60
gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120
ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
acatttaagt ttiacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240
gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 300

agaccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360
acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
tggattacct tttgtcaaag catcatctca aactgactg gtggagggtc tggaggaggt 480
tcaggtaggag gticggagct ctgtgacgat gacccgccag agatcccaca cgccacattc 540
aaagccatgg cctacaagga aggaacatg ttgaactgtg aatgcaagag aggtttccgc 600
agaataaaaa gcgggtcact ctatatgtc tftacaggaa actctagcca ctctcctgg 660
gacaaccaat gtcaatgcac aagctctgcc actcggaaca caacgaaaca agtgacacct 720
caacctgaag aacagaaaga aaggaaaacc acagaaatgc aaagtccaat gcagccagtg 780

gaccaagcga gccttcagg tcaatgcagg gaacctccac catgggaaaa tgaagccaca 840
gagagaattt atcatttcgt ggtggggcag atggtttatt atcagtgcgt ccagggatac 900
agggtctac acagagggtc tgctgagagc gtctgcaaaa tgaccacagg gaagacaagg 960
tggaccacgc cccagctcat atgcacaggt gaaatggaga ccagtcagtt tccaggtgaa 1020
gagaagcctc aggcaagccc cgaaggccgt cctgagagtg agacttcctg cctcgtcaca 1080

acaacagatt ttcaaataca gacagaaatg gctgcaacca tggagacgtc catatttaca 1140
acagagtacc aggttggaaca tcaccatcac catcactaat aa 1182

<210>

35

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Kozak consensus

<400> 35

gccgccrcca ugg 13

<210> 36

<211> 396

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly3Ser)3-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 36

Met Tyr Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu

1 5 10 15

Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala

20 25 30

Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu

35 40 45

Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn

50 55 60

Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu

65 70 75 80

Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu

85 90 95

Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe

100 105 110

Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val
 115 120 125
 Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp
 130 135 140
 Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys

 145 150 155 160
 Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 165 170 175
 Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro
 180 185 190
 Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn
 195 200 205
 Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met

 210 215 220
 Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn
 225 230 235 240
 Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln
 245 250 255
 Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met
 260 265 270
 His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys

 275 280 285
 His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val
 290 295 300
 His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala
 305 310 315 320
 Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro
 325 330 335
 Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser

 340 345 350
 Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser

355 360 365
Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala

370 375 380
Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys

385 390 395

<210> 37

<211> 396

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form of IL-2 (Gly3Ser)3-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 37

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
1 5 10 15

Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
20 25 30

Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
35 40 45

Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn

50 55 60
Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu

65 70 75 80

Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu
85 90 95

Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
100 105 110

Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val

115 120 125
Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp

130 135 140

Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys

145 150 155 160
 Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 165 170 175
 Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro

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

 245 250 255
 Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met
 260 265 270
 His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys
 275 280 285
 His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val
 290 295 300
 His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala

 305 310 315 320
 Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro
 325 330 335
 Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser
 340 345 350
 Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser
 355 360 365
 Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala

 370 375 380
 Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys
 385 390 395

<210> 38

<211> 397

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly4Ser)5-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 38

Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu

1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile

35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe

50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu

65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys

85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile

100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala

115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe

130 135 140

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

165 170 175

Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr

180 185 190

Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys
 195 200 205
 Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys
 210 215 220
 Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr
 225 230 235 240
 Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu
 245 250 255
 Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro
 260 265 270
 Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp
 275 280 285
 Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met
 290 295 300
 Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro
 305 310 315 320
 Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln
 325 330 335
 Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly
 340 345 350
 Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr
 355 360 365
 Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala
 370 375 380
 Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
 385 390 395
 <210> 39
 <211> 377
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthesized mature form of human IL-2 (Gly4Ser)5-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 39

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu

145 150 155 160

Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met

165 170 175

Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe

180 185 190

Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser

195 200 205

Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr

210 215 220

Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu

225 230 235 240
Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala

245 250 255
Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala

260 265 270
Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln

275 280 285
Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val

290 295 300
Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile

305 310 315 320
Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro

325 330 335
Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val

340 345 350
Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu

355 360 365
Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln

370 375

<210> 40

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence (Gly4Ser)4

<400> 40

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 41

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Linker sequence (Gly4Ser)5

<400> 41

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 42

<211> 1215

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3Ser)3-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 42

atggacagca tgcagctcgc atcctgtgtc acattgacac ttgtgctcct tgtcaacagc 60
gcaccactt caagctctac ttcaagctct acagcggaag cacagcagca gcagcagcag 120
cagcagcagc agcagcacct ggagcagctg ttgatggacc tacaggagct cctgagcagg 180
atggagaatt acaggaacct gaaactcccc aggatgctca cttcaaatt ttacttgccc 240

aagcaggcca cagaattgaa agatcttcag tgcctagaag atgaacttgg acctctgcgg 300
catgttcttg atttgactca aagcaaaagc tttcaattgg aagatgctga gaatttcac 360
agcaatatca gactaactgt tgtaaaacta aagggtcttg acaacacatt tgagtgccaa 420
ttcgatgatg agtcagcaac tgtggtggac tttctgagga gatggatagc ctctgtcaa 480
agcatcatct caacaagccc tcaaggtgga ggttctggtg gaggttcagg tggaggttcg 540
gaactgtgtc tgtatgaccc acccgaggtc cccaatgcca cattcaaagc cctctcctac 600
aagaacggca ccatcctaaa ctgtgaatgc aagagaggtt tccgaagact aaaggaattg 660
gtctatatgc gttgcttagg aaactcctgg agcagcaact gccagtgcac cagcaactcc 720

catgacaaat cgagaaagca agttacagct caacttgaac accagaaaga gcaacaaacc 780
acaacagaca tgcagaagcc aacacagtct atgcaccaag agaaccttac aggtcactgc 840
aggagccac ctcttgga acatgaagat tccaagagaa tctatcattt cgtggaagga 900

cagagtgttc actacgagtg tattccggga tacaaggctc tacagagagg tcctgctatt 960
 agcatctgca agatgaagtg tgggaaaacg ggggtggactc agccccagct cacatgtgta 1020
 gatgaaagag aacaccaccg atttctggct agtgaggaat ctcaaggaag cagaaattct 1080
 tctcccgaga gtgagacttc ctgcccata accaccacag acttcccaca acccacagaa 1140
 acaactgcaa tgacggagac atttgtgctc acaatggagt ataagggtgg acatcaccat 1200

caccatcact aataa 1215

<210> 43

<211> 360

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form IL-2 (Gly3Ser)2-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 43

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys

130 135 140

Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala
 145 150 155 160
 Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg

 165 170 175
 Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser
 180 185 190
 His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg
 195 200 205
 Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg
 210 215 220
 Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser

 225 230 235 240
 Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr
 245 250 255
 Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys
 260 265 270
 Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys
 275 280 285
 Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys

 290 295 300
 Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln
 305 310 315 320
 Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr
 325 330 335
 Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr
 340 345 350
 Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
 355 360

<210> 44

<211> 380

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3Ser)2-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 44

Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu

1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile

35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe

50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu

65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys

85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile

100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala

115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe

130 135 140

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

145 150 155 160

Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe

165 170 175

Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys

180 185 190

Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr

195 200 205

Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser

210 215 220
Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu
225 230 235 240

Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val
245 250 255
Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu
260 265 270
Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val
275 280 285
Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala
290 295 300

Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro
305 310 315 320
Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu
325 330 335
Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser
340 345 350
Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala
355 360 365

Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
370 375 380

<210> 45

<211> 355

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form IL-2 (Gly3)- extracellular
domain of IL-2 R

<400> 45

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20	25	30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys		
35	40	45
Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys		
50	55	60
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu		
65	70	75
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu		
85	90	95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala		
100	105	110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile		
115	120	125
Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro		
130	135	140
Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr		
145	150	155
Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly		
165	170	175
Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp		
180	185	190
Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln		
195	200	205
Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met		
210	215	220
Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys		
225	230	235
Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His		
245	250	255
Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg		
260	265	270

Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly
275 280 285

Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu
290 295 300

Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly
305 310 315 320

Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln
325 330 335

Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr
340 345 350

Glu Tyr Gln
355

<210> 46

<211> 375

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3)-
extracellular domain of IL-2 R

<400> 46

Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile

100 105 110
Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala

115 120 125
Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe

130 135 140
Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Glu Leu Cys Asp

145 150 155 160
Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr

165 170 175
Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg

180 185 190
Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His

195 200 205
Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn

210 215 220
Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys

225 230 235 240
Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu

245 250 255
Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu

260 265 270
Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val

275 280 285
Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys

290 295 300
Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr

305 310 315 320
Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala

325 330 335
Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr

340 345 350
 Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser

355 360 365
 Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln

370 375

<210> 47
 <211> 1170
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3Ser)2-
 extracellular domain of IL-2 R

<400> 47

atggacagga tgcaactcct gtcttgcatc gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60
 gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120
 ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180

acatttaagt ttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240
 gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttactta 300
 agaccaggga acttaatcag caatatcaac gtaatagtgc tggaactaaa gggatctgaa 360
 acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
 tggattacct ttgtcaaag catcatctca aactgactg gtggagggtc tggaggagg 480
 tcagagctct gtgacgatga cccgccagag atcccacacg ccacattcaa agccatggcc 540
 tacaaggaag gaacatgtt gaactgtgaa tgcaagagag gtttccgcag aataaaaagc 600
 gggtcactct atatgctctg tacaggaaac tctagccact cgtctcggga caaccaatgt 660

caatgcacaa gctctgccac tcggaacaca acgaaacaag tgacacctca acctgaagaa 720
 cagaaagaaa ggaaaaccac agaaatgcaa agtccaatgc agccagtgga ccaagcgagc 780
 cttccaggtc actgcaggga acctccacca tgggaaaatg aagccacaga gagaatttat 840
 catttcgtgg tggggcagat gggttattat cagtgcgtcc agggatacag ggctctacac 900
 agaggctctg ctgagagcgt ctgcaaaatg acccacggga agacaagggtg gaccagccc 960
 cagctcatat gcacaggta aatggagacc agtcagtctc caggtgaaga gaagcctcag 1020
 gcaagccccg aaggccgtcc tgagagttag acttcctgcc tcgtcacac aacagatttt 1080

caaatacaga cagaaatggc tgcaacatg gagacgtcca tatttacaac agagtaccag 1140

ggtggacatc accatcacca tcactaataa 1170

<210> 48

<211> 1155

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3)-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 48

atggacagga tgcaactcct gtcttgcatc gcactaagtc ttgcacttgt cacaacacgt 60
gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120
ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
acatttaagt ttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240

gaagaactca aacctctgga ggaagtgcia aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 300
agaccaggga acttaatcag caatatcaac gtaatagtcc tggaaactaa gggatctgaa 360
acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
tggattacct tttgtcaaag catcatctca acactgactg gtggagggtga gctctgtgac 480
gatgaccgcg cagagatccc acacgccaca ttcaaagcca tggcctacaa ggaaggaacc 540
atgttgaact gtgaatgcaa gagagggttc cgcagaataa aaagcgggtc actctatatg 600
ctctgtacag gaaactctag ccactcgtcc tgggacaacc aatgtcaatg cacaagctct 660
gccactcgga acacaacgaa acaagtgaca cctcaacctg aagaacagaa agaaaggaaa 720

accacagaaa tgcaaagtcc aatgcagcca gtggaccaag cgagccttcc aggtcactgc 780
agggaacctc caccatggga aaatgaagcc acagagagaa tttatcattt cgtgggtggg 840
cagatggttt attatcagtg cgtccaggga tacagggtc tacacagagg tctgtctgag 900
agcgtctgca aaatgaccca cgggaagaca aggtggaccc agccccagct catatgcaca 960
ggtgaaatgg agaccagtca gtttccaggt gaagagaagc ctcaggcaag ccccgaaagg 1020
cgtcctgaga gtgagacttc ctgcctcgtc acaacaacag attttcaat acagacagaa 1080
atggctgcaa ccatggagac gtccatattt acaacagagt accagggtgg acatcaccat 1140
caccatcact aataa 1155

<210> 49

<211> 1221

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly4Ser)5-

extracellular domain of IL-2 R

<400> 49

```

atggacagga tgcaactcct gtcttgcat gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60
gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120
ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240
gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttactta 300

agaccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360
acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
tggattacct tttgtcaaag catcatctca aactgactg gtggaggtgg atcaggtgga 480
ggtggatctg gtggaggtgg atcaggtgga ggtggatccg gtggaggtgg atctgagctc 540
tgtgacgatg acccgccaga gatccacac gccacattca aagccatggc ctacaaggaa 600
ggaacatgt tgaactgtga atgcaagaga ggtttccgca gaataaaaag cgggtcactc 660
tatatgctct gtacaggaaa ctctagccac tcgtcctggg acaaccaatg tcaatgcaca 720
agctctgcca ctcggaacac aacgaacaa gtgacacctc aacctgaaga acagaaagaa 780

aggaaaacca cagaaatgca aagtccaatg cagccagtgg accaagcgag ctttcaggt 840
cactgcaggg aacctccacc atgggaaaat gaagccacag agagaattta tcatttcgtg 900
gtggggcaga tggtttatta tcagtgcgtc cagggataca gggctctaca cagaggtcct 960
gctgagagcg tctgcaaat gaccacggg aagacaaggt ggaccagcc ccagtcata 1020
tgcacaggtg aaatggagac cagtcagttt ccaggtgaag agaagcctca ggcaagcccc 1080
gaaggccgtc ctgagagtga gacttcctgc ctgctcaca caacagattt tcaaatacag 1140
acagaaatgg ctgcaacat ggagacgtcc atatttaca cagagtacca ggggtgacat 1200
caccatcacc atcactaata a
1221

```

<210> 50

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> (Gly4Ser)3 linker

<400> 50

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> (Gly4Ser)2 linker

<400> 51

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 52

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> (Gly4Ser)1 linker

<400> 52

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 53

<211> 10

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Kozak sequence

<400> 53

gccaccatgg

10

<210> 54

<211> 412

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2

(Gly4Ser)4-extracellular domain of IL-2 R + glycine
spacer and poly-histidine region

<400> 54

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu

1	5	10	15
Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala			
	20	25	30
Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu			
	35	40	45
Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn			
	50	55	60
Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu			

65	70	75	80
Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu			
	85	90	95
Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe			
	100	105	110
Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val			
	115	120	125
Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp			

130	135	140
Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys		
145	150	155
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
	165	170
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys		
	180	185
Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser		

195 200 205
 Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg
 210 215 220
 Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser
 225 230 235 240
 Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln
 245 250 255
 Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp

 260 265 270
 Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His
 275 280 285
 Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr
 290 295 300
 His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr
 305 310 315 320
 Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys

 325 330 335
 Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg
 340 345 350
 Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn
 355 360 365
 Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe
 370 375 380
 Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr

 385 390 395 400
 Met Glu Tyr Lys Gly Gly His His His His His His
 405 410
 <210> 55
 <211> 417
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly4Ser)5-
extracellular domain of IL-2 R + glycine spacer
and poly-histidine region

<400> 55

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
1 5 10 15

Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
20 25 30

Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
35 40 45

Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
50 55 60

Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu
65 70 75 80

Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu
85 90 95

Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
100 105 110

Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val
115 120 125

Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp
130 135 140

Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys
145 150 155 160

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
165 170 175

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
180 185 190

Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr
195 200 205

Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys

210 215 220
 Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu
 225 230 235 240
 Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn Ser His Asp
 245 250 255
 Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln Lys Glu Gln
 260 265 270

 Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met His Gln Glu
 275 280 285
 Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys His Glu Asp
 290 295 300
 Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val His Tyr Glu
 305 310 315 320
 Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile
 325 330 335

 Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr
 340 345 350
 Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser
 355 360 365
 Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile
 370 375 380
 Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu
 385 390 395 400

 Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys Gly Gly His His His His His
 405 410 415
 His

<210> 56

<211> 408

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly3Ser)4-
extracellular domain of IL-2 R + glycine spacer
and poly-histidine region

<400> 56

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
1 5 10 15

Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala

20 25 30
Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
35 40 45

Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
50 55 60

Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu
65 70 75 80

Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu

85 90 95
Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe
100 105 110

Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val
115 120 125

Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp
130 135 140

Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys

145 150 155 160
Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro
180 185 190

Pro Glu Val Pro Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly
195 200 205

Thr Ile Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu

210 215 220
 Leu Val Tyr Met Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln
 225 230 235 240
 Cys Thr Ser Asn Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln
 245 250 255
 Leu Glu His Gln Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro
 260 265 270
 Thr Gln Ser Met His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro

 275 280 285
 Pro Pro Trp Lys His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu
 290 295 300
 Gly Gln Ser Val His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln
 305 310 315 320
 Arg Gly Pro Ala Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly
 325 330 335
 Trp Thr Gln Pro Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg

 340 345 350
 Phe Leu Ala Ser Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu
 355 360 365
 Ser Glu Thr Ser Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr
 370 375 380
 Glu Thr Thr Ala Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys
 385 390 395 400
 Gly Gly His His His His His His
 405

<210> 57

<211> 404

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form of IL-2 (Gly3Ser)3-

extracellular domain of IL-2 R + glycine spacer

and poly-histidine region

<400> 57

Met Asp Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu

1 5 10 15

Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala

20 25 30

Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu

35 40 45

Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn

50 55 60

Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu

65 70 75 80

Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu

85 90 95

Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe

100 105 110

Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val

115 120 125

Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp

130 135 140

Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys

145 150 155 160

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

165 170 175

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Leu Tyr Asp Pro Pro Glu Val Pro

180 185 190

Asn Ala Thr Phe Lys Ala Leu Ser Tyr Lys Asn Gly Thr Ile Leu Asn

195 200 205

Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Leu Lys Glu Leu Val Tyr Met

210 215 220

Arg Cys Leu Gly Asn Ser Trp Ser Ser Asn Cys Gln Cys Thr Ser Asn

225 230 235 240
 Ser His Asp Lys Ser Arg Lys Gln Val Thr Ala Gln Leu Glu His Gln
 245 250 255
 Lys Glu Gln Gln Thr Thr Thr Asp Met Gln Lys Pro Thr Gln Ser Met
 260 265 270
 His Gln Glu Asn Leu Thr Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Lys
 275 280 285
 His Glu Asp Ser Lys Arg Ile Tyr His Phe Val Glu Gly Gln Ser Val

 290 295 300
 His Tyr Glu Cys Ile Pro Gly Tyr Lys Ala Leu Gln Arg Gly Pro Ala
 305 310 315 320
 Ile Ser Ile Cys Lys Met Lys Cys Gly Lys Thr Gly Trp Thr Gln Pro
 325 330 335
 Gln Leu Thr Cys Val Asp Glu Arg Glu His His Arg Phe Leu Ala Ser
 340 345 350
 Glu Glu Ser Gln Gly Ser Arg Asn Ser Ser Pro Glu Ser Glu Thr Ser

 355 360 365
 Cys Pro Ile Thr Thr Thr Asp Phe Pro Gln Pro Thr Glu Thr Thr Ala
 370 375 380
 Met Thr Glu Thr Phe Val Leu Thr Met Glu Tyr Lys Gly Gly His His
 385 390 395 400
 His His His His

<210> 58

<211> 388

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3Ser)2-
 extracellular domain of IL-2 R + glycine spacer

 and poly-histidine region

<400> 58

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

245 250 255
 Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu
 260 265 270
 Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val
 275 280 285
 Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala
 290 295 300
 Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro
 305 310 315 320

Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu
 325 330 335
 Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser
 340 345 350
 Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala
 355 360 365
 Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln Gly Gly His His
 370 375 380

His His His His

385

<210> 59

<211> 392

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form of IL-2 (Gly3Ser)3-
 extracellular domain of IL-2 R + glycine spacer
 and poly-histidine region

<400> 59

Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
 1 5 10 15
 Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

20	25	30
Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile		
35	40	45
Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe		
50	55	60
Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu		
65	70	75
Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys		
85	90	95
Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile		
100	105	110
Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala		
115	120	125
Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe		
130	135	140
Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
145	150	155
Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro		
165	170	175
His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn		
180	185	190
Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr		
195	200	205
Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys		
210	215	220
Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro		
225	230	235
Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro		
245	250	255
Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro		
260	265	270

Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val
275 280 285

Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His
290 295 300

Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg
305 310 315 320

Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln
325 330 335

Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu
340 345 350

Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr
355 360 365

Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
370 375 380

Gly Gly His His His His His His
385 390

<210> 60

<211> 396

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3Ser)4-
extracellular domain of IL-2 R + glycine spacer

and poly-histidine region

<400> 60

Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe

50	55	60
Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu		
65	70	75
Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys		
85	90	95
Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile		
100	105	110
Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala		
115	120	125
Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe		
130	135	140
Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
145	150	155
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro		
165	170	175
Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly		
180	185	190
Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser		
195	200	205
Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp		
210	215	220
Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys		
225	230	235
Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu		
245	250	255
Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His		
260	265	270
Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr		
275	280	285
His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr		
290	295	300

Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His
305 310 315 320

Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met
325 330 335

Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu
340 345 350

Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe
355 360 365

Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr
370 375 380

Thr Glu Tyr Gln Gly Gly His His His His His His
385 390 395

<210> 61

<211> 400

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly4Ser)4-
extracellular domain of IL-2 R + glycine spacer
and poly-histidine region

<400> 61

Met Asp Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys

85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile

100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala

115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe

130 135 140

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys

165 170 175

Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala

180 185 190

Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg

195 200 205

Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser

210 215 220

His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg

225 230 235 240

Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg

245 250 255

Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser

260 265 270

Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr

275 280 285

Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys

290 295 300

Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys

305 310 315 320

Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys

325 330 335
Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln

340 345 350
Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr

355 360 365
Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr

370 375 380
Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln Gly Gly His His His His His His

385 390 395 400

<210> 62

<211> 364

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form IL-2 (Gly3Ser)3-

extracellular domain of mutIL-2 R

<400> 62

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe

145 150 155 160

Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys

165 170 175

Arg Gly Phe Thr Ser Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr

180 185 190

Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser

195 200 205

Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu

210 215 220

Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val

225 230 235 240

Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu

245 250 255

Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val

260 265 270

Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala

275 280 285

Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro

290 295 300

Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu

305 310 315 320

Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser

325 330 335

Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala

340 345 350

Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln

355

360

<210> 63

<211> 1182

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly3Ser)3-

extracellular domain of mutIL-2 R Mut

<400> 63

atggacagga tgcaactcct gtcttgcaatt gcactaagtc ttgcacttgt cacaaacagt 60
gcacactatt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120
ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
acatttaagt tttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240
gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 300
agaccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360
acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420

tggattacct tttgtcaaag catcatctca aactgactg gtggaggttc tggaggagg 480
tcaggaggag gtctggagct ctgtgacgat gacccgccag agatcccaca cgccacattc 540
aaagccatgg cctacaagga aggaacatg ttgaactgtg aatgcaagag aggtttcacc 600
tcaataaaaa gcgggtcact ctatatgctc tgtacaggaa actctagcca ctctgctctg 660
gacaaccaat gtcaatgcac aagctctgcc actcggaaca caacgaaaca agtgacacct 720
caacctgaag aacagaaaga aaggaaaacc acagaaatgc aaagtccaat gcagccagt 780
gaccaagcga gccttcagg tcactgcagg gaacctccac catgggaaaa tgaagccaca 840
gagagaattt atcatttctg ggtggggcag atggtttatt atcagtgcgt ccagggatac 900

agggctctac acagagggcc tgctgagagc gtctgcaaaa tgaccacagg gaagacaagg 960
tggaccacgc cccagctcat atgcacaggt gaaatggaga ccagtcagtt tccagggtgaa 1020
gagaagcctc aggaagccc cgaaggccgt cctgagagtg agacttctg cctcgtcaca 1080
acaacagatt ttcaaatata gacagaaatg gctgcaacca tggagacgtc catatttaca 1140
acagagtacc aggttggaac tcaccatcac catcactaat aa 1182

<210> 64

<211> 372

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthesized mature form IL-2 (Gly4Ser)4-

extracellular domain of mutIL-2 R

<400> 64

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro

145 150 155 160

Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly

165 170 175

Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Thr Ser Ile Lys Ser

180 185 190

Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp

195 200 205

Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys
 210 215 220
 Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu
 225 230 235 240
 Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His
 245 250 255

Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr
 260 265 270
 His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr
 275 280 285
 Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His
 290 295 300
 Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met
 305 310 315 320

Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu
 325 330 335
 Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe
 340 345 350
 Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr
 355 360 365
 Thr Glu Tyr Gln
 370

<210> 65

<211> 1206

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

> Synthesized unprocessed form IL-2 (Gly4Ser)4-

extracellular domain of mutIL-2 R

<400> 65

atggacagga tgcaactcct gtcttgcatc gcactaagtc ttgcacttgt caciaaacagt 60
 gcacctactt caagttctac aaagaaaaca cagctacaac tggagcattt actgctggat 120

ttacagatga ttttgaatgg aattaataat tacaagaatc ccaaactcac caggatgctc 180
acatttaagt ttacatgcc caagaaggcc acagaactga aacatcttca gtgtctagaa 240
gaagaactca aacctctgga ggaagtgcta aatttagctc aaagcaaaaa ctttcactta 300
agaccaggg acttaatcag caatatcaac gtaatagttc tggaactaaa gggatctgaa 360

acaacattca tgtgtgaata tgctgatgag acagcaacca ttgtagaatt tctgaacaga 420
tggtattacct ttgtcaaag catcatctca aactgactg gtggaggtgg atctggtgga 480
ggtggatcag gtggaggtgg atccggtgga ggtggatctg agctctgtga cgatgacccg 540
ccagagatcc cacacgccac attcaaagcc atggcctaca aggaaggaac catgttgaac 600
tgtgaatgca agagaggttt cacctcaata aaaagcgggt cactctatat gctctgtaca 660
ggaaactcta gccactcgtc ctgggacaac caatgtcaat gcacaagctc tgccactcgg 720
aacacaacga aacaagtgc acctcaacct gaagaacaga aagaaaggaa aaccacagaa 780
atgcaaagtc caatgcagcc agtggaccaa gcgagccttc caggctactg cagggaacct 840

ccaccatggg aaaatgaagc cacagagaga atttatcatt tcgtggtggg gcagatggtt 900
tattatcagt gcgtccaggg atacagggt ctacacagag gtctctgtga gagcgtctgc 960
aaaatgaccc acgggaagac aaggtggacc cagccccagc tcatatgcac aggtgaaatg 1020
gagaccagtc agtttccagg tgaagagaag cctcaggcaa gccccgaagg ccgtcctgag 1080
agtgagactt cctgcctcgt cacaacaaca gatatttcaa tacagacaga aatggctgca 1140
accatggaga cgtccatatt tacaacagag taccagggtg gacatcacca tcaccatcac 1200
taataa 1206