(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0040997
(43) 공개일자 2021년04월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 33/44 (2006.01) *A61K 38/46* (2006.01)
A61K 38/50 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01) *C12N 9/18* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 33/44 (2013.01)
A61K 38/465 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7005656
(22) 출원일자(국제) 2019년08월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년02월24일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/071024
(87) 국제공개번호 WO 2020/030591
국제공개일자 2020년02월13일
(30) 우선권주장
18187408.2 2018년08월05일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
다 볼떼라
프랑스, 75011 빠리, 뤼 드 샤론느, 172
(72) 발명자
드 군즈버그 장
영국 에스더블유7 3에이티 런던 네빌 테라스 엘름 필드 하우스 1에이
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **항암제 효능의 개선 방법**

(57) 요 약

본 발명은 항암제의 치료 효능을 개선시키기 위한 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 것인 개선 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 38/50 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/1652 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2818 (2013.01)
C07K 16/2827 (2013.01)
C12N 9/18 (2013.01)
C12Y 301/01 (2013.01)
C12Y 305/02006 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

항암 치료를 필요로 하는 대상체에서 항암제의 효능을 개선시키는데 사용을 위한 흡착제로서, 치료하려는 대상체는 군집붕괴-유도 약학제를 받고 있거나, 받게 될 것이거나, 또는 받았던 적이 있는 것인 흡착제.

청구항 2

제1항에 있어서, 군집붕괴-유도 약학제는 감염의 예방 또는 치료를 위해 투여되는 항생제인 흡착제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 흡착제는 활성탄인 흡착제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 흡착제는

- 흡착제를 함유하는 코어, 및

- 흡착제가 장의 하부에서 제제로부터 방출되도록 코어 주변에 형성된 외부 코팅층

을 포함하는 제제로 존재하는 것인 흡착제.

청구항 5

제4항에 있어서, 코어는 카라기난, 예컨대 카파-카라기난을 더 포함하는 것인 흡착제.

청구항 6

항암 요법을 필요로 하는 대상체에서 항암제의 효능을 개선시키기 위한 방법에서 사용을 위한 항생제-불활성화 효소로서, 대상체는 감염의 예방 또는 치료를 위해 항생제를 받고 있거나, 받게 될 것이거나, 또는 받았던 적이 있는 것인 항생제-불활성화 효소.

청구항 7

제6항에 있어서, (i) 효소는 베타-락타마제, 특히 VIM-2 또는 리박사마제이고, 항생제는 베타-락탐 항생제이거나 또는 (ii) 효소는 에리트로마이신 에스터라제이고 항생제는 마크롤리드인 항생제-불활성화 효소.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 효소는 함께 결합된 2종의 항생제-불활성화 효소를 포함하는 하이브리드 단백질 분자이고, 상기 2종 효소는 동일하거나 또는 상이한 항생제 또는 동일하거나 또는 상이한 클래스 유래의 항생제를 불활성화시키는 것인 항생제-불활성화 효소.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 장의 바람직한 부분, 예컨대 장의 하부에서 항생제-불활성화 효소의 방출에 적합한 경구 투여를 위한 조성물로 제제화되는 것인 항생제-불활성화 효소.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 항암제는 아파티닙, 애플리버셉트, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알트레타민, 아나그렐리드, 삼산화 비소, 아스파라기나제, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 악시티닙, 아자시티딘, 벤다무스틴, 베바시주맙, 벡사로텐, 블레오마이신, 볼테조밉, 보수티닙, 부설판, 카바지탁셀, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카모푸어, 카르무스틴, 세툭시맙, 클로람부실, 클로르메틴, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 크리조티닙, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 데닐류킨 디프티톡스, 데노수맙, 도세탁셀, 독소루비신, 둘발루맙, 에피루비신, 엘로티닙, 에스트라무스틴, 에토포시드,

에베롤리무스, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 포테무스틴, 제피티닙, 젬시타빈, 젬투주맙 오조가미신, 히드록시카바미드, 이브리투모맙 티욱세탄, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 이필리무맙, 이리노테칸, 이소트레티노인, 익사베필론, 라파티닙, 레날리도미드, 로무스틴, 멜팔란, 머캅토푸린, 메토트렉세이트, 미토마이신, 미톡산트론, 네다플라틴, 넬라라빈, 닐로티닙, 니볼루맙, 오파투무맙, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파니투무맙, 파노비노스타트, 파조파닙, 펨브롤리주맙, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 퍼투주맙, 포말리도미드, 포나티닙, 프로카바진, 랄티트렉세드, 레고라페닙, 리툭시맙, 로미뎁신, 룩솔리티닙, 소라페닙, 스트렙토조토신, 수니티닙, 타미바로텐, 테가푸어, 테모졸로미드, 템시롤리무스, 테니포시드, 탈리도미드, 티오구아닌, 토포테칸, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레티노인, 발프로에이트, 발루비신, 반데타닙, 베무라페닙, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 빈플루닌, 비노렐빈 및 보리노스타트로부터 선택되는 것인 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 항암제는 면역-항암제인 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소.

청구항 12

제11항에 있어서, 면역-항암제는

- 면역 체크포인트 억제제, 예컨대

PD-1 억제제, 예를 들어, 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙; 또는

PD-L1 억제제, 예를 들어, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 또는 둘발루맙; 또는

CTLA-4 억제제, 예를 들어, 이필리무맙; 또는

PD-L2 억제제

- 단일클론 항체, 예를 들어, 트라스투주맙;

- 암 백신, 예를 들어, 시푸류셀-T;

- 비특이적 면역요법, 예를 들어, 레날리도미드, 인터페론, 또는 인터류킨; 및

- 키메라 항원 수용체 (CAR)-T 세포 요법, 예를 들어, 티사젠렉류셀, 또는 악시캅타진 실로류셀

로부터 선택되는 것인 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 항암제는 적어도 하나의 다른 항암제, 특히 적어도 하나의 면역-항암제와 병용되는 것인 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 부신피질 암종, 항문암, 맹장암, 비정형 유기형/간상 종양, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌종양, 성상세포종, 뇌 및 척수 종양, 뇌줄기 신경교종, 중추 신경계 비정형 유기형/간상 종양, 중추 신경계 배아 종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 기원불명 원발 암종, 중추 신경계 암, 자궁경부암, 소아암, 척색종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수증식성 질환, 결장암, 직결장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종 유관 제자리 암종 (DCIS), 배아 종양, 자궁내막암, 뇌실막모세포종, 뇌실막세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개외 생식 세포 종양, 성선외 생식 세포 종양, 간외 담관암, 안암, 뼈의 섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양 (GIST), 생식 세포 종양, 두개외 생식 세포 종양, 성선외 생식 세포 종양, 난소 생식 세포 종양, 임신 영양막 종양, 신경교종, 털세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간세포암, 조직구증, 랑게르한스 세포 암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안구내 흑색종, 섬세포 종양, 카포시 육종, 신장암, 랑게르한스 세포 조직구증, 후두암, 백혈병, 구순 및 구강암, 간암, 소엽 제자리 암종 (LCIS), 폐암, 림프종, AIDS-관련 림프종, 마크로글로불린혈증, 남성 유방암, 수모세포종, 수질상피종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 잠복 원발 전이성 편평 경부암, NUT 유전자 관여의 정중선 관 암종, 입암, 다발성 내분비 이상증식 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 균상 식육종, 골

수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수종, 다발성 골수종, 만성 골수증식성 질환, 비강암, 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 비-소세포 폐암, 경구암, 구강암, 구순암, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동암, 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬친화세포종, 중등도 분화의 송과체 실질 종양, 송과체모세포종, 뇌하수체 종양, 형질 세포 신생물, 흉막폐 모세포종, 유방암, 원발성 중추 신경계 (CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 신장 세포암, 투명 세포 신장 세포 암종, 신우암, 요관암, 이행 세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 육종, 세자리 증후군, 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 편평 세포 암종, 잠복 원발 편평 경부암 (예를 들어, 전이성), 두경부의 편평 세포 암종 (HNSCC), 위암, 천막위 원시 신경외배엽 종양, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종, 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행 세포암, 삼중 음성 유방암 (T BC), 임신 영양막 종양, 소아의 원발부위 불명 희귀암, 요도암, 자궁암, 자궁 육종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 및 빌름스 종양으로부터 선택되는 것인 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 요법 분야에 관련된 것이다. 보다 특히, 본 명세서는 항암제의 치료 효능을 개선시키기 위한 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에게 흡착제의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 것인 개선 방법을 개시한다. 특히, 본 발명은 대상체에서 장내 미생물총의 파괴를 방지하고 그리하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된 항암제의 치료 효능을 개선시키는데 사용될 수 있다.

배 경 기 술

[0002] 암은 필수 장기의 침습 및 종종 사망에 이르게 하는, 체내 세포의 비제어된 성장을 특징으로 한다. 초기에, 암의 약물학적 치료는 정상 세포를 포함하여, 모든 빠르게 분열하는 세포를 표적으로 하는 비특이적 세포독성제를 이용하였다. 이들 비특이적 세포독성제는 항종양 효과를 갖지만 그들의 사용은 종종 중증 독성으로 인해 제한되며 그들은 종종 항구적인 방식으로 환자를 치유하는데 실패한다. 암 세포를 번성시킬 수 있는 단백질 및 경로의 이해가 진전됨에 따라서, 암 세포에서 활성화되는 특이적 단백질을 차단시키는 더 새로운 보다 많은 표적화제가 개발되고 있다.

[0003] 특히, 면역-항암제 (immuno-oncology agent)가 개발되었고, 그들은 암을 치료하는데 도움을 주기 위해 환자의 면역계를 사용한다. 면역계는 정상 조직에 대한 독성없이 조직의 특이적 파괴 및 장기간 지속되는 방식으로 암 재발을 방지할 수 있는 장기간 면역력을 위한 최고의 잠재성을 갖는다. 그러나, 이러한 작용제의 효능은 개선될 수 있다.

[0004] 최근에, 미생물총의 조성이 항암 면역감시의 유효성에 대해 주요한 영향력을 가져서 세포독성 T 림프구 단백질 4 (CTLA-4) 또는 프로그램된 세포 사멸 단백질 1 (PD-1)/프로그램된 세포 사멸 1 리간드 1 (PD-L1) 축을 표적으로 하는 면역-체크포인트 억제제의 치료적 활성을 비롯하여, 면역원성 화학요법의 활성에 기여할 수 있다는 것이 확인되었다 (Routy et al., Nat Rev Clin Oncol. 2018 Jun;15(6):382-396).

[0005] 보다 일반적인 상황에서, 미생물총의 변경은 손상된 화학요법 효능과 연관되었다. 특히, 항-그람-양성 항생제는 일부 화학요법제, 예컨대 사이클로포스파미드 또는 시스플라틴의 항암 활성에 대해 부정적인 영향을 가질 수 있다 (Pflug, et al., Oncoimmunology, 2016 Apr 22;5(6):e1150399).

[0006] 미생물총의 파괴는 종종 군집붕괴 (dysbiosis)라고 하고 미생물총 조성의 변화 및 다양성의 감소 관점에서 특징지을 수 있다. 다른 분자 중에서도, 항생제는 미생물총을 완전히 파괴시키는 것으로 최근에 확인되었는데 파괴는 항생제 섭취 이후 수 개월까지 지속되었다.

[0007] 그러므로, 그들 효능을 개선시키고, 다른 임상적으로 관련된 결과 중에서도, 환자의 종양 무진행 생존 및 전체 생존의 증가를 위해서, 항암제, 특히 면역-항암제를 받거나 또는 받으려고 하는 환자에서, 군집붕괴-유도제, 예컨대 항생제의 사용으로 초래되는 장내 미생물총의 파괴를 예방하기 위한 해법을 제공하는 것이 유리할 것이다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서 항암제의 효능을 개선시키기 위한 방법으로서, 상기 대상체에게 흡착제의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 것인 개선 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 항암제의 효능을 개

선시키기 위해 사용을 위한 흡착제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 항암제, 예컨대 면역-항암제와 병용하여, 암의 치료 또는 예방을 위한 방법에서 사용을 위한 흡착제에 관한 것이다.

[0009] 본 발명 덕분에, 항암제의 효능이 개선된다. 특히, 면역-항암제의 효능이 개선된다. 임의 이론에 국한하고 싶지 않지만, 이러한 개선은 내장의 공생 미생물총의 보존으로 인한 것이며, 그리하여 항암 면역감시를 보존하고 심지어 암에 대한 면역 활성을 강화시킨다고 여겨진다.

[0010] 특정 구현예에서, 대상체는 포유동물 대상체, 바람직하게 인간 대상체이다.

[0011] 추가의 특정 구현예에서, 대상체는 군집붕괴-유도 약학제를 받은 적이 있거나, 받고 있거나, 또는 받게 될 것이다. 특정 구현예에서, 군집붕괴-유도 약학제는 감염의 예방 또는 치료를 위해 대상체에게 투여되는 항생제이다. 이러한 맥락에서, 흡착제는 장내, 특히 장의 하부, 예컨대 말단 회장, 맹장 또는 결장에서의 공생 미생물총에 대해 미칠 수 있는 유해 효과를 예방하기 위해 투여된다.

[0012] 다른 구현예에서, 대상체는 항생제 치료를 받지 않는다. 이러한 맥락에서, 흡착제는 항생제의 투여와 다른 이유로 내장의 공생 미생물총의 파괴를 예방하기 위해서 투여된다. 예를 들어, 흡착제는 유해 박테리아, 예컨대 클로스트리듐 디피실 (*Clostridium difficile*)로부터의 감염을, 유해 박테리아의 성장에 직접적으로 영향을 미치거나 또는 이러한 유해 박테리아에 의해 방출되는 독소를 흡착하여, 치료하기 위해 사용될 수 있다. 다른 예에서, 흡착제는 장내 미생물총에 대해 해로운 효과를 가질 수 있는 환자에게 제공되는 약학제 또는 다른 작용제에 의한 일부 치료의 부작용을 완화시키는데 사용될 수 있다.

[0013] 특정 구현예에서, 흡착제는 활성탄이다.

[0014] 다른 양상에서, 대상체는 흡착제 대신에 항생제-불활성화 효소가 투여될 수 있다. 추가의 특정 구현예에서, 항생제-불활성화 효소는 베타-락타마제이다. 추가의 특정 구현예에서, 항생제-불활성화 효소는 에리트로마이신-에스터라제이다.

[0015] 추가의 특정 구현예에서, 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소는 경구 투여를 위한 것이다.

[0016] 다른 특정 구현예에서, 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소는 장내 바람직한 부분, 특히 장의 하부, 특히 말단 회장, 맹장 또는 결장에서 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소를 방출하는 제제로 존재한다.

[0017] 일부 구현예에서, 항암제는 하기로부터 선택될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다:

[0018] - 튜불린 독, 탁산, 예를 들어, 도세탁셀, 파클리탁셀,

[0019] - 플래티늄 화합물, 예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴,

[0020] - DNA 복제 간섭제 예컨대 DNA 인터컬레이팅제, 예를 들어, 안트라사이클린,

[0021] - 토포이소머라제 억제제 예컨대 에토포시드,

[0022] - 항대사물질, 예를 들어, 메토트렉세이트, 시타라빈 (아라-C), 젬시타빈, 5-플루오로우라실,

[0023] - 알킬화제 예를 들어, 메클로레타민, 멜팔란, 카르무스틴, 이포스파미드, 또는 사이클로포스파미드,

[0024] - 표적화제, 예컨대 효소 억제제, 특히 키나제 억제제, 예를 들어, 엘로티닙, 소라페닙, 이마티닙, 또는 프로테아솜 억제제 예컨대 볼테조밉, 카르피조밉, 익사조밉,

[0025] - 성장 인자 수용체의 세포외 영역을 표적화하는 단일클론 항체, 예컨대 트라스투주맙, 베바시주맙 및 세툭시맙,

[0026] - 면역-항암제 예컨대 PD-1 또는 PD-L1 억제제 예를 들어, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, 둘발루맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 둘발루맙 또는 CTLA-4 표적화 약물 예컨대 이필리무맙, 및

[0027] - 이의 조합, 특히 화학요법제 및 면역-항암제의 병용물.

[0028] 일부 구현예에서, 면역-항암제는 제한없이, 하기로부터 선택될 수 있다:

[0029] - 면역 체크포인트 억제제 예컨대 PD-1 억제제, 예를 들어, 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙,

[0030] - PDL-1 억제제, 예를 들어, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 또는 둘발루맙; 또는 CTLA-4 억제제, 예를 들어, 이필리무맙,

[0031] - 암 백신, 예를 들어, 시푸류셀-T,

[0032] - 면역조절제 예컨대 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드,

[0033] - 비특이적 면역요법제, 예를 들어, 인터페론, 또는 인터류킨,

[0034] - 키메라 항원 수용체 (CAR)-T 세포 요법, 예를 들어, 티사젠렉류셀, 또는 악시캅타진 실로류셀, 및

[0035] - 이의 조합.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 흡착제 및 흡착제 제제

[0037] 용어 "흡착제"는 전형적으로 흡착제 표면 및 흡착시키려는 기질(들) 간에 물리-화학적 결합을 통해서 기질을 흡착시킬 수 있는 임의의 화합물 또는 재료를 의미한다. 흡착제는 특이적일 수 있거나 또는 비특이적일 수 있다. 본 발명에서 사용을 위해 바람직한 흡착제는 약학 또는 수의학 적용을 위해 인간 또는 동물에서 사용에 최고로 적합한, 약학 등급 흡착제이다.

[0038] 본 발명에서 사용을 위해 적합한 흡착제의 예는 제한없이, 활성탄 (활성 탄소라고도 함); 벤토나이트, 카올린, 몬모릴로나이트, 아타풀자이트, 할로이사이트, 라포나이트 등을 포함한, 점토; 콜로이드 실리카 (예를 들어, Ludox® AS-40), 메조다공성 실리카 (MCM41), 흄드 실리카, 제올라이트 등을 포함한, 실리카; 탈크; 콜레스테라민 등; 폴리스티렌 술포네이트 등; 모노 및 폴리술포네이트화 수지를 비롯하여, 다른 수지 예컨대 생물학적 시험에 사용을 위한 것들 예컨대 BACTEC® 수지를 포함한다.

[0039] 바람직한 흡착제는 약학 등급의 활성탄 (예컨대 Chemviron, Cabot, Norit, Jacobi Carbons, Merck Millipore, Sigma Aldrich, Desotec, Haycarb, Donau Carbon, 또는 다른 출처의 것들)이다. 특정 구현예에서, 흡착제는 활성탄이고, 보다 특히 600 ㎡/g 이상, 특히 800 ㎡/g 이상, 특히 1000 ㎡/g 이상, 특히 1200 ㎡/g 이상, 특히 1400 ㎡/g 이상, 특히 1600 ㎡/g 이상, 보다 더 특히 1800 ㎡/g 이상의 비표면적을 갖는 활성탄이다. 활성탄은 식물, 미네랄 또는 합성 기원일 수 있고, 이의 표면은 임의로 물리적 또는 화학적 처리에 의해 개질된다. 특정 구현예에서, 활성탄은 식물 기원이다. 특정 구현예에서, 활성탄은 이탄 (peat)으로부터 유래된다. 특정 구현예에서, 활성탄은 코코넛 겉껍질로부터 유래된다. 특정 구현예에서, 활성탄은 이탄 및 코코넛 겉껍질 같은 함께 혼합된 상이한 공급원으로부터 유래된다. 특정 구현예에서, 활성탄은 바람직하게 100 초과, 보다 더 특히 200 초과, 보다 더 특히 300 초과, 보다 더 특히 400 초과, 보다 더 특히 500 초과, 보다 더 특히 600 초과인 유럽 당밀수 (유럽 당밀수는 북미 당밀수에 반비례임을 유의)를 특징으로 한다. 특정 구현예에서, 활성탄은 (EU 약전에 따라 측정된) 10 g/100 g 초과, 보다 더 특히 20 g/100 g 초과, 보다 더 특히 30 g/100 g 초과, 보다 더 특히 40 g/100 g 초과, 보다 더 특히 50 g/100 g 초과, 보다 더 특히 60 g/100 g 초과의 페나존 수를 갖는다. 특정 구현예에서, 활성탄은 0.05 내지 0.8, 보다 더 특히 0.1 내지 0.6, 보다 더 특히 0.15 내지 0.5, 보다 더 특히 0.2 내지 0.4의 밀도를 특징으로 한다.

[0040] 본 발명의 방법에서 적용되는 흡착제의 양은 치료되는 재료/숙주 및 흡착제의 전체 수용능, 흡착력 및 선택도에 의존하여 가변적일 수 있다. 전형적으로, 흡착제의 양은 항암제의 효능을 개선시키기에 충분한 양이다. 특정 구현예에서, 흡착제의 양은 내장 미생물총의 "군집붕괴" 또는 파괴로서 알려진 장내 미생물총에 대한, 물질, 예컨대 항생제의 유해한 영향을 예방하기에 충분한 양이다. 특히, 흡착제의 양은 면역-항암제의 효능을 개선시키거나, 또는 대상체에서 항암 면역감시의 유효성을 개선시키기에 충분한 양이다.

[0041] 본 발명에서 사용을 위한 흡착제는 약학적으로 허용가능한 부형제, 담체, 및/또는 첨가제를 포함할 수 있는, 조성물, 예컨대 약학 조성물로 제제화될 수 있다. 이러한 조성물은 경구 전달, 직장 전달, 국소 도포, 점막 도포, 흡입 등을 위한 제제를 포함한다. 특정 구현예에서, 흡착제는 인간 또는 동물에 투여를 위해 적합한 약학 조성물로 제제화된다. 보다 바람직하게, 흡착제는 장내에서 또는 장내 박테리아와 접촉하여, 특히 위장관, 보다 특히 장의 하부, 즉 말단 회장, 맹장 및/또는 결장에서 상기 흡착제를 방출시키는데 적합한 경구 제제로 제제화된다.

[0042] 어구 "약학적으로 허용가능한"은 본 명세서에서 건전한 의학적 판단의 범주 내에서, 타당한 이익/위험 비율에 알맞게, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증없이 인간 및 동물의 조직과 접촉에 사용을 위해 적합한, 화합물, 재료, 조성물, 및/또는 제형을 의미하고자 적용된다. 흡착제의 장내 전달에 적합한 제제의 예는 WO2006/122835 및 WO2007/132022에 설명되어 있다. 다른 구현예에서, 흡착제는 코어로 제

제화된다. 바람직하게, 흡착제의 양은 코어의 총 중량의 약 60% 내지 약 100%, 보다 바람직하게 약 70% 내지 약 98%, 보다 바람직하게 약 75% 내지 약 95%, 보다 바람직하게 약 80% 내지 약 90%이다. 바람직한 구현예에서, 흡착제는 WO2011/104275에 제안된 바와 같이, 바람직하게 펠렛의 형태로, 카라기난과 함께 제제화된다.

이러한 제제는 코어를 형성할 수 있다. 이러한 코어는 흡착제가 장의 하부, 즉 말단 회장, 맹장 및/또는 결장에서 방출되도록 코팅층으로 피복될 수 있다. 대안적으로, 다수의 코어가 장의 하부, 즉 말단 회장, 맹장 및/또는 결장에서 이의 내용물의 방출에 적합한 단위 제형, 예컨대 그 쉘이 장의 하부에서 이의 내용물의 방출에 적합한 캡슐에 포함될 수 있거나 또는 내포될 수 있다. 다른 구현예에서, 펠렛은 그 자체가 코팅된 캡슐에 포함된 캡슐에 포함될 수 있다. 다른 구현예에서, 펠렛은 다수 유닛 입자 시스템에 포함 또는 내포될 수 있다.

[0043] 카라기난은 적색 해조류로부터 추출된 선형 술페이트화 다당류의 천연 발생 패밀리이다. 카라기난은 술페이트화 및 비술페이트화된, 반복 갈락토스 및 3, 6-언히드로갈락토스 (3,6-AG) 유닛으로 구성된 고분자량 다당류이다. 유닛은 교대의 알파 1-3 및 베타 1-4 글리코시드 연결에 의해 연결된다. 갈락토스 유닛 상의 에스테르 술페이트 기의 개수 및 위치가 상이한, 3종의 기본 유형의 카라기난, 즉 카파, 이오타, 및 람다 카라기난은 상업적으로 입수가능하다. 본 발명에서 사용을 위한 카라기난은 카파, 이오타, 및 람다 카라기난, 및 이의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 이러한 구현예의 일 양상에서, 흡착제는 카파-카라기난과 혼합된다.

특정 구현예에서, 혼합물은 활성탄 및 카파-카라기난을 포함한다. 바람직하게, 카라기난의 양은 흡착제 및 카라기난의 총 중량의 약 5% 내지 약 25%, 보다 바람직하게 약 10% 내지 약 20% 이다. 추가의 특정 구현예에서, 혼합물 중 흡착제 (특히 활성탄)의 양은 흡착제 및 카라기난의 총 중량의 약 95% 내지 약 75%, 보다 바람직하게 약 90% 내지 약 80% 이다. 본 발명의 특별한 구현예에 따라서, 카라기난의 양은 흡착제 및 카라기난의 총 중량의 약 15% 이다. 예를 들어, 혼합물은 85%의 흡착제 및 15%의 카라기난을 함유할 수 있다.

[0044] 본 발명의 특정 구현예에 따라서, 활성탄 및 카라기난, 특히 카파-카라기난의 혼합물은 상기 표시된 중량비로 제공된다.

[0045] 코어 (또는 펠렛)는 당업자에게 공지된 임의의 적합한 수단에 의해 제조될 수 있다. 특히, 과립화 기술은 상기 코어를 제조하기 위해 적합화된다. 예를 들어, 코어는 상기 표시된 비율로 흡착제 및 카라기난을 혼합하고, 용매 예컨대 물을 첨가하여 습식 과립화를 진행하고, 압출을 후속하고 나서, 임의로 회전식 나이프에 의한 구형화 또는 펠렛화, 또는 원-포트 펠렛화를 후속하여 수득될 수 있다. 임의의 잔류된 물은 예를 들어 통상적인 기술을 사용해 생성 펠렛을 건조시켜서 제거될 수 있다.

[0046] 일 구현예에서, 코어, 또는 펠렛은 50 ㎛ 내지 6000 ㎛, 특히 100 ㎛ 내지 5000 ㎛, 특히 150 ㎛ 내지 4000 ㎛, 특히 250 내지 3000 ㎛, 특히 250 내지 1000 ㎛, 특히 300 내지 3000 ㎛ (예컨대 500 내지 3000 ㎛), 특히 300 내지 1000 ㎛, 특히 500 내지 1000 ㎛, 특히 500 내지 700 ㎛ 범위의 평균 입자 크기를 갖는다.

[0047] 코어 조성물은 통상의 부형제 예컨대 부착 방지제, 결합제, 충전제, 희석제, 풍미제, 착색제, 윤활제, 활택제, 보존제, 흡수제 및/또는 감미제를 더 포함할 수 있다. 이러한 부형제의 양은 가변적일 수 있지만, 전형적으로 펠렛의 0.1 내지 50 중량%의 범위이다.

[0048] 상기 논의된 바와 같이, 본 발명의 바람직한 제제는 가능하게 카라기난이 보충된, 흡착제를 포함하는 코어를 포함하고, 이러한 코어는 흡착제가 장의 하부, 즉 말단 회장, 맹장 및/또는 결장에서 방출되게 하는 코팅층으로 피복된다.

[0049] 이와 관련하여, 바람직한 구현예에서, 흡착제는

[0050] - 흡착제를 함유하는 코어, 및

[0051] - 흡착제가 장의 하부에서 제제로부터 방출되게 하는 코어 주변에 형성된 외부 코팅층을 포함하는 제제로서 사용된다.

[0052] 바람직한 구현예에서, 흡착제는

[0053] - 흡착제 및 카라기난을 함유하는 코어, 및

[0054] - 흡착제가 장의 하부에서 제제로부터 방출되게 하는 코어 주변에 형성된 외부 코팅층을 포함하는 제제로서 사용된다.

[0055] 적합한 코팅부의 예는 pH-의존적 장용성 중합체, 아조중합체, 디술피드 중합체, 및 다당류, 특히 아밀로스, 펙

틴 (예를 들어, 2가 양이온 예컨대 칼슘 펙티네이트 또는 아연 펙티네이트와 교차 결합된 펙틴), 콘드로이틴 술페이트 및 구아르 검을 포함한다. 대표적인 pH-의존적 장용성 중합체는 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 아크릴 중합체, 메타크릴 중합체, 메틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 및 메타크릴산 기반 음이온성 공중합체, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 (HPMCP), 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체, 1:1 몰 비율의 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 1:2 몰 비율의 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP) 및 셀락 수지를 포함한다. 특히 바람직한 중합체는 셀락, 메틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 메타크릴산 기반 음이온성 공중합체, 예컨대 7:3:1 몰 비율의 폴리(메틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-메타크릴산)을 비롯하여, 1:2 몰 비율의 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체를 포함한다. 이상적으로, 중합체는 6.0 이상, 바람직하게 6.5 이상의 pH에서 용해된다. 적합한 코팅부는 또한 상기 언급된 중합체 및 공중합체를 혼합하여 수득될 수 있다. 다른 구현예에서, 적합한 코팅부는 시간-의존적 코팅부이거나 또는 시간-의존적 중합체 예컨대 에틸셀룰로스 중합체와 알기네이트 소듐의 혼합물을 기반으로 한다.

[0056] 특정 구현예에서, 제제는 코어 및 외부 pH-의존층 사이에 위치된 추가의 중간 코팅부를 포함한다. 중간 코팅부는 pH-의존적 중합체, pH-독립적 수용성 중합체, pH-독립적 불용성 중합체, 및 이의 혼합물을 포함하는, 다양한 중합체로부터 형성될 수 있다. 이러한 pH-의존적 중합체의 예는 셀락형 중합체, 메틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 및 메타크릴산 기반 음이온성 공중합체, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 (HPMCP), 및 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS)를 포함한다. pH-독립적 수용성 중합체의 예는 PVP 또는 고분자량 셀룰로스 중합체 예컨대 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 히드록시프로필셀룰로스 (HPC)를 포함한다. pH-독립적 불용성 중합체는 에틸셀룰로스 중합체 또는 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체를 포함한다.

[0057] 특정 구현예에서, 본 발명은

[0058] - 흡착제 (바람직하게 활성탄)와 카라기난 (바람직하게 카파-카라기난)의 혼합물을 포함하는 코어,

[0059] - HPMC, 에틸셀룰로스 및 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체의 혼합물 예컨대 Eudragit® L30D-55, 및 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체 예컨대 Eudragit® NE30D (예를 들어 1:9 내지 9:1, 바람직하게 2:8 내지 3:7의 혼합 중량비)로 이루어진 군에서 선택된 중간 코팅부, 및

[0060] - 메틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 메타크릴산을 기반으로 하는 음이온성 공중합체, 예컨대 폴리(메틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-메타크릴산) 7:3:1, 예를 들어, Eudragit® FS30D의 외부층

[0061] 을 포함하는 제제를 사용한다.

[0062] 특별한 구현예에서, 제제는 약 85% 활성탄 및 약 15% 카파-카라기난을 포함하는 코어, 및 메틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 메타크릴산을 기반으로 하는 음이온성 공중합체 (예컨대 폴리(메틸 아크릴레이트-코-메틸 메타크릴레이트-코-메타크릴산) 7:3:1, 예를 들어, Eudragit® FS30D, Evonik, Darmstadt, Germany) 또는 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체의 혼합물 (예컨대 Eudragit® L30D55, Evonik, Darmstadt, Germany)로의 코팅부를 포함한다.

[0063] 다른 구현예에서, 흡착제는

[0064] (a) 활성 탄소를 포함하는 코어;

[0065] (b) 코어 주변의 제1 층으로서, 불용성 반투과성 재료를 포함하는 것인 제1 층; 및

[0066] (c) 사전결정된 pH에서 용해되거나 또는 위장관의 사전결정된 위치에서 용해되는 제1 층 주변의 제2 층

[0067] 을 포함하는 WO2014044794에 개시된 바와 같은 조성물로 제제화된다.

[0068] 이러한 구현예의 이형에서, 코어는 활성 탄소이다. 다른 이형에서, 활성 탄소는 샌딩 (sanding) 또는 디버링 (deburring)된다. 역시 추가의 이형에서, 활성 탄소는 0.02 내지 5.0 mm의 입자 크기, 예를 들어 0.6 내지 1.2 mm의 입자 크기이다. 추가의 이형에서, 불용성 반투과성 재료는 에틸 셀룰로스, 글리세릴모노스테아레이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 디폴리락트산, 폴리비닐 클로라이드, 및 폴리(메타)아크릴레이트 중합체 예컨대 Eudragit RL 100, Eudragit RL PO, Eudragit RL 30D, Eudragit RL 12.5, Eudragit RS 100, Eudragit RS PO, Eudragit RS 30D, Eudragit RS 12.5 및 Eudragit NE 30D, Eudragit HE 40D 중 하나 이상을

포함한다. 다른 이형에서, 제1 층은 수용성 재료를 더 포함하고, 여기서 제1 층은 히드록시프로필메틸 셀룰로스 (HPMC)를 포함하는 수용성 재료를 더 포함할 수 있다. 상기 수용성 재료는 일정 구현예에서 불용성 반투과성 재료와 혼합될 수 있고/있거나 0.1 내지 30 중량%의 양의 불용성 반투과성 재료, 예를 들어, 2 내지 25 중량%의 양의 불용성 반투과성 재료를 포함할 수 있다. 추가의 특정한 이형에서, 제1 층은 활성 탄소와 접촉하는 코어를 향한 반투과성 막을 통한 분자의 점진적 확산을 허용한다. 역시 다른 이형에서, 제2 층은 pH 5 내지 pH 7에서 용해되는 재료를 포함한다. 일부 이형에서, 제2 층은 pH 1 내지 4.9에서 실질적으로 온전한 채로 남아있지만, pH 5 내지 7에서 신속하게 분해되는 재료를 포함하는 장용 층이다. 이형에서, 제2 층은 pH 감수성 중합체를 포함한다. 대표적인 제2 층은 하이프로멜로스-아세테이트-숙시네이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), 메틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 및 메타크릴산 기반의 음이온성 공중합체, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트 (HP CP), 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS), 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체 (1:1 몰 비율), 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체 (1:2 몰 비율), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP) 및 셸락 수지로부터 선택되는 층을 포함한다. 이러한 구현예의 추가의 특정 이형에서, 활성 탄소는 유일한 활성 약학 성분이다. 여전히 다른 이형에서, 조성물은

[0069] (a) 활성 탄소를 포함하는 코어;

[0070] (b) 코어 주변의 제1 층으로서, 에틸 셀룰로스 형태의 불용성 반투과성 재료를 포함하고, 임의로 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC)를 포함하는 수용성 재료를 더 포함하는 제1 층; 및

[0071] (c) 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMC AS)를 포함하는 제2 층

[0072] 을 포함한다.

[0073] 다른 이형에서, 흡착제는

[0074] (a) 활성 탄소인 코어;

[0075] (b) 코어 주변의 제1 층으로서, 물에 불용성인 반투과성 재료를 포함하고 불용성 반투과성 재료의 양의 2-25 중량%의 양으로 히드록시프로필메틸 셀룰로스를 포함하는 수용성 재료를 더 포함하는 제1 층; 및

[0076] (c) pH 5 내지 7에서 용해되는 제1 층 주변의 제2 층

[0077] 을 포함하는 조성물로 제제화된 활성 탄소이다.

[0078] 항생제

[0079] 용어 "항생제"는 박테리아에 대항하여 활성인 임의의 화합물을 의미한다. 본 발명 덕분에 제거할 수 있는 항생제는

[0080] - 베타-락탐으로서,

[0081] - 페니실린 (예컨대 페니실린 G, 페니실린 V, 암피실린, 아목시실린, 바캄피실린, 카베니실린, 카베니실린 인다닐, 티카실린, 아즐로실린, 메즐로실린, 피페라실린 등),

[0082] - 페니실리나제-내성 페니실린 (예컨대 메티실린, 옥사실린, 클록사실린, 디클록사실린, 나프실린 등),

[0083] - 세팔로스포린, 예컨대: 1세대 세팔로스포린 (예컨대 세파드록실, 세팔렉신, 세프라딘, 세팔로틴, 세파피린, 세파졸린 등); 2세대 세팔로스포린 (예컨대 세파클로르, 세파만돌, 세포니시드, 세폭시틴, 세포테탄, 세푸록심, 세푸록심 악세틸, 세피네타졸, 세프프로질, 로라카베프, 세포라니드 등); 3세대 세팔로스포린 (예컨대 세페핌, 세포페라존, 세포탁심, 세프티족심, 세프트리악손, 세프타지딤, 세픽심, 세프포독심, 세프티부텐 등); 4세대 세팔로스포린 (예컨대 세프클리딘, 세페핌, 세포조프란, 세프피롬, 세프퀴오놈 등); 5세대 및 차세대 세팔로스포린 (예컨대 세프토비프롤, 세프타롤린, 세프토로잔 등),

[0084] - 카바페넴 (예컨대 이미페넴, 메로페넴, 어타페넴, 도리페넴 등)

[0085] - 모노박탐 (예컨대 아즈트레오남 등)

[0086] 을 포함하는 베타-락탐,

[0087] - 퀴놀론 (예컨대 날리딕스산) 및 플루오로퀴놀론 (예컨대 시녹사신, 시프로플록사신, 목시플록사신, 레보플록

사신, 오플록사신, 가티플록사신, 젤리플록사신, 노르플록사신 등),

[0088] - 술폰아미드 (예를 들어, 술파닐아미드, 술파디아진, 술파메톡사졸, 술피속사졸, 술파세타미드, 술파메톡시디아진 등),

[0089] - 아미노글리코시드 (예를 들어, 스트렙토마이신, 젠타미신, 토브라마이신, 아미카신, 네틸미신, 카나마이신, 네오마이신 B, C 및 E), 스펙티노마이신, 푸로마이신, 젠타미신 등),

[0090] - 테트라사이클린 (예컨대 테트라사이클린, 클로르테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 메타사이클린, 독시사이클린, 미노사이클린, 티게사이클린, 에라바사이클린 등),

[0091] - 마크롤리드 (예컨대 에리트로마이신, 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 피닥소미신, 텔리트로마이신, 조사마이신, 올레안도마이신, 스피라마이신, 타일로신, 록시트로마이신, 세트로마이신, 솔리트로마이신 등),

[0092] - 글리코펩티드 (예컨대 반코마이신, 오리타반신, 텔라반신, 테이코플라닌, 달바반신, 라모플라닌 등),

[0093] - 옥사졸리디논 (예컨대 리네졸리드, 포시졸리드, 테디졸리드, 라데졸리드, 사이클로세린 등),

[0094] - 페니콜 (예컨대 클로람페니콜, 티암페니콜 등),

[0095] - 린코사미드 (예컨대 클린다마이신, 린코마이신 등),

[0096] - 스트렙토그라민 (예컨대 프리스티나마이신, 퀴누프리스틴/달포프리스틴, 버지니아마이신 등)

[0097] - 폴리믹신 (예컨대 폴리믹신 A, B, C, D, E1(콜리스틴 A), 또는 E2, 콜리스틴 B 또는 C 등),

[0098] - 디아미노피리미딘 (예컨대 종종 술파메톡사졸, 피라진아미드 등과 함께 사용되는 트리메토프림),

[0099] - 술폰 (예컨대 답손, 술폭손 소듐 등),

[0100] - 파라-아미노벤조산,

[0101] - 바시트라신,

[0102] - 이소니아지드,

[0103] - 리파마이신 (예컨대 리팜피신, 리파부틴, 리파펜틴, 리팔라실, 리마믹신 등)

[0104] - 에탐부톨,

[0105] - 에티온아미드,

[0106] - 카프레오마이신,

[0107] - 클로파지민, 및

[0108] - 임의의 다른 항박테리아제

[0109] 를 포함하지만, 이에 제한되는 것이 아니다.

[0110] 용어 "항생제"는 또한 항생제의 병용물을 포괄한다.

[0111] 항생제-불활성화 효소 및 효소 제제

[0112] 일정 구현예에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서 항암제의 효능을 개선시키기 위한 항생제-불활성화 효소를 구현하고, 여기서 대상체는 감염의 예방 또는 치료를 위해 항생제를 받은 적이 있거나, 받고 있거나, 또는 받게 될 것이다.

[0113] 본 발명의 문맥에서, "항생제-불활성화 효소"는 항생제를 가수분해 또는 불활성화시킬 수 있어서, 상기 항생제를 생물학적으로 불활성이게 하는 효소이다. 예를 들어, 항생제-불활성화 효소는 상기 효소없이 수득된 최소 억제 농도 (MIC)와 비교하여 항생제의 MIC를 실질적으로 증가시킬 수 있다. 본 발명에 따라서, 항생제 불활성화는 소정 항생제의 일정 농도에 감수성인, 박테리아의 성장이 불활성화 효소로 이의 처리 후 항생제의 상기 농도 존재 하에서, 항생제의 부재 하에서의 성장과 동일하다면 완전하다. 완전한 불활성화의 다른 정의는 감수성 박테리아에 대한 항생제의 MIC가 불활성화 효소로 처리 후 적어도 2자릿수만큼 증가할 때이다.

[0114] 본 발명에 따라 사용을 위한 항생제-불활성화 효소는 천연, 화학적 변형, 유전자 조작 또는 합성일 수 있다.

[0115] 항생제-불활성화 효소는 또한 부모 항생제-불활성화 효소의 기능성 변이체, 예컨대 베타-락타마제, 에리트로마이신 에스터라제 및 케토리덕타제의 기능성 변이체를 포함한다. 본 발명의 문맥에서, 효소의 "기능성 변이체"는 동일한 유형의 촉매 활성을 갖지만 (예를 들어, 베타-락타마제 변이체는 베타-락타마제 활성을 갖는 효소임), 상이한 아미노산 서열을 갖는, 부모 효소로부터 유래된 효소이다. 이러한 기능성 변이체는 부모 효소와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 98.5%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 적어도 99.9%의 동일성을 가질 수 있다. 이러한 기능성 변이체는 또한 부모 항생제-불활성화 효소의 비활성 (specific activity)에 비해서, 소정 항생제, 예컨대 베타-락타마제의 경우에 소정 베타-락탐 항생제에 대해 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115%, 120%, 125%, 130%, 135%, 140%, 145%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 220%, 240%, 260%, 280%, 300%, 350%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800% 또는 심지어 적어도 1600%의 비활성을 가질 수 있다.

[0116] 본 발명의 실시에서 사용할 수 있는 대표적인 항생제-불활성화 효소는 제한없이, 베타-락탐 항생제 불활성화 효소 (예컨대 베타-락타마제), 플루오로퀴놀론 불활성화 효소 (예컨대 아미노글리코시드 N-아세틸트랜스퍼라제), 마크롤리드 불활성화 효소 (예컨대 에리트로마이신-에스터라제 또는 에리트로마이신-포스포트랜스퍼라제), 테트라사이클린 불활성화 효소 (예컨대 NADPH-의존적 옥시도리덕타제-테트라사이클린) 또는 린코사미드 불활성화 효소 (예컨대 뉴클레오티딜트랜스퍼라제-린코마이신)를 포함한다.

[0117] 베타-락타마제는 베타-락타마제 활성을 갖는 효소 (EC 3.5.2.6), 즉 화합물 예컨대 베타-락탐 항생제 (예를 들어, 페니실린, 세팔로스포린, 카바페넴, 페남 술폰)에 발견된 베타-락탐 고리의 아미드 결합의 비가역적 가수분해를 촉매하여 이의 항박테리아 활성이 없는 가수분해된 분자를 생성시키는 효소이다. 이러한 클래스의 효소는 당업자에게 충분히 공지되어 있다 (Wang et al., 1999, Curr Opin Chem Biol. 3(5),614-22; Frere, J.M. 1995, Mol Microbiol. 16(3):385-95).

[0118] 특정 구현예에서, 베타-락타마제는 메탈로-베타-락타마제라고도 하는 세린 베타-락타마제 또는 아연-의존적 베타-락타마제이다. 다른 구현예에서, 베타-락타마제는 클래스 A, 클래스 B, 클래스 C 및 클래스 D 베타-락타마제로부터 선택된다. 추가의 특정 구현예에서, 베타-락타마제는 그룹 1, 그룹 2, 그룹 3 및 그룹 4 베타-락타마제로부터 선택된다 (Bush et al., *Antimicrob. Agents Chemother,* 39: 1211). 일부 구현예에서, 베타-락타마제는 P1A, P3A 또는 P4A 및 바실러스 리케노포르미스 (*Bacillus lichenoformis*) *749/C* 유래 베타-락타마제의 유도체로 이루어진 그의 유도체 또는 바실러스 세레우스 (*Bacillus cereus*) 유래 메탈로 베타-락타마제인 P2A 및 이의 유도체 중 하나 이상이다. 더 나아가서, 베타-락타마제는 임의로 TEM, SHV, CTX-M, OXA, PER, VEB, GES, 및 IBC 베타-락타마제로부터 선택되는, 광범위 (extended-spectrum) 베타-락타마제 (ESBL)일 수 있다. 또한, 베타-락타마제는 임의로 AmpC-유형 β-락타마제, 카바페네마제 예컨대, 제한없이 IMP-유형 카바페네마제 (메탈로-β-락타마제), VIM (베로나 인테그론-코딩된 메탈로-β-락타마제) 카바페네마제, β-락타마제의 OXA (옥사실리나제) 그룹, KPC (케이. 뉴모니아 (*K. pneumonia*) 카바페네마제), CMY (클래스 C), SME, IMI, NMC 및 CcrA, 및 NDM (뉴 델리 메탈로-β-락타마제, 예를 들어, NDM-1) 베타-락타마제로부터 선택되는, 억제제-내성 β-락타마제일 수 있다.

[0119] 일부 구현예에서, 베타-락타마제는 VIM (베로나 인테그론-코딩된 메탈로-베타-락타마제)이다. 예시적인 VIM 효소는 VIM-1, VIM-2, VIM-3, VIM-4, 및 VIM-19를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 추가의 VIM 효소는 예를 들어 [Queenan et al. (2007) Clin. Microbiol. Rev. 20(3):440-458]에 기술되어 있다. 추가의 특정 구현예에서, 베타-락타마제는 VIM-2 또는 이의 변이체이다. 이러한 베타-락타마제는 PCT/EP2017/053985, PCT/EP2017/053986 및 EP17198414에 개시되어 있다. 특정 양상에서, 본 발명은 그에 개시된 임의의 특이적 변이체 VIM-2를 포함하여, PCT/EP2017/053985, PCT/EP2017/053986 및 EP17198414에 개시된 임의의 특별한 구현예의 사용에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 항생제-불활성화 효소는 예컨대 SEQ ID NO:1로 표시되는, VIM-2이다. 다른 특정 구현예에서, 항생제-불활성화 효소는 SEQ ID NO:2 내지 46으로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 VIM-2 기능성 변이체이다. 특정 구현예에서, VIM-2 기능성 변이체는 SEQ ID NO:29; SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:34 또는 SEQ ID NO: 36을 포함하거나 또는 이로 이루어진 서열을 갖는다.

[0120] 다른 구현예에서, 베타-락타마제는 바실러스 리케노포르미스 749/C 유래의 베타-락타마제 또는 이의 변이체 예컨대 P1A, P3A ("리박사마제"라고도 함) 또는 P4A이다. P1A는 SEQ ID NO:47로 표시되는 서열을 갖는다.

[0121] 일부 구현예에서, 베타-락타마제는 예를 들어, WO2007147945에 기술된 바와 같은, 바실러스 세레우스 유래 메탈로 베타-락타마제 (P2A라고도 공지됨), 또는 이의 기능성 변이체이다. 특정 구현예에서, P2A 효소는 SEQ ID

NO:48로 표시된 서열을 갖는다. P2A 효소의 기능성 변이체는 SEQ ID NO:48로 표시된 서열과 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다.

[0122] 일부 구현예에서, 베타-락타마제는 예를 들어 WO2011148041에 기술된 바와 같은, P3A 또는 이의 기능성 변이체이다. 특정 구현예에서, P3A 효소는 SEQ ID NO:49 (효소의 성숙한 형태) 또는 SEQ ID NO:50 (31개 아미노산 길이 신호 펩티드를 포함하는 효소의 형태)으로 표시되는 서열을 갖는다. P3A 효소의 기능성 변이체는 SEQ ID NO:49 또는 SEQ ID NO:50으로 표시되는 서열과 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다.

특정 구현예에서, 베타-락타마제는 SEQ ID NO:49와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, Ambler 분류에 따른 위치 276에 상응하는 위치에 아스파르트산 (D) 이외의 친수성 아미노산 잔기를 갖는 것을 특징으로 하고 상기 친수성 아미노산은 아르기닌 (R), 히스티딘 (H), 리신 (K), 아스파라긴 (N), 글루타민 (Q), 세린 (S) 및 트레오닌 (T)으로부터 선택된다. 추가의 특정 구현예에서, 베타-락타마제는 SEQ ID NO:49와 적어도 80%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, Ambler 분류에 따른 위치 276에 상응하는 위치에 아스파라긴 (N)을 갖는 것을 특징으로 한다. 또 다른 구현예에서, 베타-락타마제는 SEQ ID NO:49로 표시되는 아미노산 서열을 갖고, 여기서 Ambler 분류에 따른 위치 276에 상응하는 위치의 아미노산 잔기는 아스파라긴 (N)이다.

[0123] 다른 구현예에서, 베타-락타마제는 예를 들어 WO2015/161243에 기술된 바와 같은, P4A 또는 이의 기능성 변이체이다. 특정 구현예에서, P4A 효소는 SEQ ID NO:79 또는 SEQ ID NO:80의 서열을 갖는다. P4A 효소의 기능성 변이체는 SEQ ID NO:79 또는 SEQ ID NO:80으로 표시된 서열과 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다.

[0124] 일부 구현예에서, 베타-락타마제는 클렙시엘라 뉴모니아에 (*Klebsiella pneumoniae*) 카바페네마제 (KPC)이다. 예시적인 KPC는 KPC-1/2 (SEQ ID NO:51), KPC-3 (SEQ ID NO:52), KPC-4 (SEQ ID NO:53), KPC-5 (SEQ ID NO:54), KPC-6 (SEQ ID NO:55), KPC-7 (SEQ ID NO:56), KPC-8 (SEQ ID NO:57), KPC-9 (SEQ ID NO:58), KPC-10 (SEQ ID NO:59), KPC-11 (SEQ ID NO:60), KPC-12 (SEQ ID NO:61), KPC-13 (SEQ ID NO:62), KPC-14 (SEQ ID NO:63), KPC-15 (SEQ ID NO:64), 및 KPC-17 (SEQ ID NO:65)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 한 구현예에서, 베타-락타마제는 KPC-1/2이다. 한 구현예에서, 베타-락타마제는 KPC-3이다. KPC 효소의 기능성 변이체는 SEQ ID NO:51 내지 SEQ ID NO:65로 표시된 서열과 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다.

[0125] 다른 구현예에서, 베타-락타마제는 뉴 델리 메탈로-베타-락타마제 (NDM)이다. 예시적인 NDM은 제한없이, NDM-1 (SEQ ID NO:66), NDM-2 (SEQ ID NO:67), NDM-3 (SEQ ID NO:68), NDM-4 (SEQ ID NO:69), NDM-5 (SEQ ID NO:70), NDM-6 (SEQ ID NO:71), NDM-7 (SEQ ID NO:72), NDM-8 (SEQ ID NO:73), NDM-9 (SEQ ID NO:74), NDM-10 (SEQ ID NO:75), NDM-11 (SEQ ID NO:76), NDM-12 (SEQ ID NO:77), 및 NDM-13 (SEQ ID NO:78)을 포함한다. 한 구현예에서, 베타-락타마제는 NDM-1이다. 한 구현예에서, 광범위 카바페네마제는 NDM-4이다. NDM 효소의 기능성 변이체는 SEQ ID NO:66 내지 SEQ ID NO:78로 표시되는 서열과 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 100%의 동일성을 가질 수 있다.

[0126] 일부 구현예에서, 베타-락타마제는 IMP-유형 카바페네마제이다. 예시적인 IMP-유형 효소는 제한없이, IMP-1, IMP-4, IMP-8, IMP-11, IMP-43 및 IMP-44를 포함한다. 추가의 IMP-유형 효소는 예를 들어 [Queenan et al. (2007) Clin. Microbiol. Rev. 20(3):440-458]에 기술되어 있다.

[0127] 일부 구현예에서, 베타-락타마제는 베타-락타마제의 OXA (옥사실리나제) 그룹 유래이다. 예시적인 OXA 베타-락타마제는 제한없이, OXA-23, OXA-24, OXA-27, OXA-40, OXA-48, OXA-49, OXA-50, OXA-51, OXA-58, OXA-64, OXA-71, 및 OXA-181을 포함한다. 추가의 OXA 유형 베타-락타마제는 예를 들어 [Walther-Rasmussen et al., Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2006), 57:373-383] 및 [Queenan et al. (2007) Clin. Microbiol. Rev. 20(3):440-458]에 기술되어 있다.

[0128] 일부 구현예에서, 베타-락타마제는 CMY (클래스 C 카바페네마제) 효소이다. 카바페네마제 활성을 갖는 예시적인 CMY 효소는 예를 들어 [Lee et al., (2006) Research Journal of Microbiology (1): 1-22]에 기술된 바와

같은 CMY-10이다.

[0129] 일부 구현예에서, 베타-락타마제는 SME 효소 (세이라티아 마르세센스 (*Seiratia marcescens*) 경우)이다. 예시적인 SME 효소는 제한없이, 예를 들어 [Queenan et al. (2007) Clin. Microbiol. Rev. 20(3):440-458]에 기술된 바와 같은 SME-1, SME-2 또는 SME-3이다.

[0130] 일부 구현예에서, 베타-락타마제는 IMI 효소 (이미페넴 가수분해 베타-락타마제)이다. 예시적인 IMI 효소는 제한없이, 예를 들어 [Queenan et al. (2007) Clin. Microbiol. Rev. 20(3):440-458]에 기술된 바와 같은, IMI-1 또는 IMI-2를 포함한다.

[0131] 일부 구현예에서, 베타-락타마제는 NMC 효소 (메탈로효소 카바페네마제가 아님)이다. 예시적인 NMC 효소는 예를 들어, [Queenan et al. (2007) Clin. Microbiol. Rev. 20(3):440-458]에 기술된 바와 같은, NMC-A이다.

[0132] 일부 구현예에서, 베타-락타마제는 GES (Guiana extended spectrum) 효소이다. 예시적인 GES 효소는 제한없이, 예를 들어, [Queenan et al. (2007) Clin. Microbiol. Rev. 20(3):440-458] 및 [Johnson et al., (2014) Crystal Structures of Class A, B, and D β-Lactamases (http://www.carbapenemase.ca/crystal_structures.html)]에 기술된 바와 같은, GE-2, GES-4, GES-5, GES-6, GES-7, GES-8, GES-9, GES-11, GES-14 및 GES-18을 포함한다.

[0133] 일부 구현예에서, 베타-락타마제는 박테로이데스 프라질리스 (*Bacteroides fragilis*) 유래의 CcrA (CfiA) 메탈로-베타-락타마제이다.

[0134] 일부 구현예에서, 베타-락타마제는 예를 들어 [Walther-Rasmussen et al., (2007) Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 60:470-482]에 기술된 바와 같은, 세라티아 폰티콜라 (*Serratia fonticola*) 유래의 SFC-1 효소 또는 클렙시엘라 뉴모니아에 (*Klebsiella pneumoniae*) 유래의 SHV-38 효소이다.

[0135] 다른 구현예에서, 항생제-불활성화 효소는 에리트로마이신 에스터라제이다. 에리트로마이신-에스터라제 (EC 번호 3.1.1)는 에리트로마이신을 비롯하여 다른 마크롤리드 항생제의 불활성화를 촉매하는 효소 클래스를 의미한다. 이들 효소는 [Barthelemy et al. 1984, J. Antibiot. 37, 1692-1696]에 설명된 바와 같이 마크롤리드 예컨대 에리트로마이신 및 올레안도마이신의 락톤 고리를 가수분해한다. 공지된 에리트로마이신-에스터라제는 박테리아 기원의 것이다. 그들은 예를 들어 에스케리치아 콜라이 (*Escherichia coli*), 할로박테리움 살리나럼 (*Halobacterium salinarum*), 그라멜라 포르세티이 (*Gramella forsetii*), 아크로모박터 데니트리피칸스 (*Achromobacter denitrificans*) 또는 로도코커스 (*Rhodococcus*) sp.에 의해 생산된다. 특정 구현예에서, 에리트로마이신-에스터라제는 [Arthur et al. 1987, Antimicrob. Agents Chemother. 31(3), 404-409]에 기술된 바와 같은 에리트로마이신에 고도로 내성인 엔테로박테리아과 (Enterobacteriaceae)의 구성원에 의해 일반적으로 생산되는 효소 중 하나이다. 이. 콜라이 (*E.coli*) 유래 2종의 에리트로마이신-에스터라제는 참조 명칭 EreA 및 EreB로 보고되었고, 이들 둘 모두의 사용이 본 명세서에서 고려된다. 본 발명의 특정 구현예에서, 에리트로마이신-에스터라제는 이. 콜라이 유래의 EreB 에리트로마이신-에스터라제이다 (cf. Arthur et al. 1986, Nucleic Acids Res 14(12), 4987-4999).

[0136] 다른 구현예에서, 항생제-불활성화 효소는 케토리덕타제이다. 케토리덕타제 (KRED) 또는 카르보닐 리덕타제 클래스 (EC 1.1.1.184) 효소는 상응하는 프로키랄 케톤 기질로부터 광학적 활성 알콜의 합성을 위해 유용하다. KRED는 전형적으로 케톤 기질을 상응하는 알콜 생성물로 전환시키지만, 또한 역반응, 알콜 기질의 상응하는 케톤/알데히드 생성물로의 산화를 촉매할 수도 있다.

[0137] 다른 구현예에서, 항생제-불활성화 효소는 하이브리드 단백질 분자이다. 대표적인 하이브리드 단백질 분자는 미국 공개 특허 출원 제20170354706호에 개시된 것이다. 이러한 하이브리드 단백질 분자는 적어도 하나의 항생제를 불활성화시킬 수 있는, 함께 결합된 2종의 효소를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 이들 효소는 단일한 단가 (monocatenary) 단백질로 조합된다. 이들 2종 효소는 둘 모두가 동일한 클래스 유래일 수 있거나, 또는 각각 상이한 클래스 유래일 수 있다. 예를 들어, 2종 효소는 베타-락타마제일 수 있거나, 또는 베타-락타마제, 아미노글리코시드 불활성화 효소, 플루오로퀴놀론 불활성화 효소, 린코사미드 불활성화 효소, 마크롤리드 불활성화 효소, 또는 테트라사이클린 불활성화 효소의 범주 중에서 선택될 수 있다. 특정 구현예에서, 하이브리드 단백질 분자 내 각 효소는 상이한 항생제를 불활성화시킨다. 다른 구현예에서, 하이브리드 단백질 분자는 동일한 클래스에 속하는 항생제를 불활성화시킬 수 있는 2종의 효소를 포함한다. 특정 구현예에서, 하이브리드 단백질 내 성분 효소 중 적어도 하나의 서열은 SEQ ID NO:81 내지 SEQ ID NO:87과 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%,

98.5%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 적어도 99.9%의 서열 상동성을 갖는다. 추가의 특정한 구현예에서, 하이브리드 단백질 내 성분 효소 중 적어도 하나의 서열은 SEQ ID NO:81, SEQ ID NO:82, SEQ ID NO:83, SEQ ID NO:84, SEQ ID NO:85, SEQ ID NO:86 또는 SEQ ID NO:87로 이루어진 서열을 갖는다. 추가의 특정 구현예에서, 하이브리드 단백질 분자는 SEQ ID NO:88 내지 90으로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함하거나 또는 그로 이루어지는 아미노산 서열을 갖는다.

[0138] 다른 구현예에서, 생물학적으로 또는 합성으로 생산되는지 여부와 무관하게, 효소는 이의 활성, 안정성, 가용성 또는 임의의 다른 유익한 특징을 증강시키기 위해서 효소적으로 및/또는 화학적으로 더 변형될 수 있다. 이러한 변형의 일례는 표면 아미노 기에 폴리에틸렌 글리콜의 연결, 또는 PEG화이다.

[0139] 특정 구현예에서, 항생제-불활성화 효소는 장의 바람직한 부분에서 효소를 방출시키기에 적합한 제제로 제제화된다. 특정 구현예에서, 장의 바람직한 부분은 장의 하부, 예컨대 회장, 맹장 또는 결장이다. 다른 특정 구현예에서, 장의 바람직한 부분은 장의 상부, 예컨대 십이지장 또는 공장이다. 특정 구현예에서, 제제는 장용성 코팅 (예컨대 7.0 이상의 pH에서 용해되는 장용성 코팅)으로 코팅된 효소의 펠렛을 포함한다. 다른 특정 구현예에서, 제제는 장용성-코팅 (예컨대 5.5 이상의 pH 또는 7.0 이상의 pH에서 용해되는 장용성 코팅) 캡슐 내에 장용성-코팅 (예컨대 5.5 이상의 pH 또는 7.0 이상의 pH에서 용해되는 장용성 코팅) 효소 펠렛을 포함한다. 다른 특정 구현예에서, 제제는 비코팅된 캡슐에 장용성-코팅 펠렛을 포함한다. 제제의 선택은 대상체에 대한 항생제 투여 경로에 따라 좌우될 수 있다. 예를 들어, 항생제의 비경구 투여 경우에, 장의 상부 또는 하부에서 항생제-불활성화 효소를 방출하는 제제가 고려될 수 있다. 항생제의 경구 투여 경우에, 효소 제제는 바람직하게 항생제의 긍정적 효과로부터 이익을 얻기 위해서, 효소에 의한 항생제의 불활성화가 소장 내 상기 항생제의 바람직한 흡수를 더 이상 방해할 수 없는 위치에, 장의 하부에서 효소를 방출한다.

[0140] 특정 구현예에서, 제제는 효소를 보존하고 내장에서 활성인 시간을 연장시키기 위해서, 소화 프로테아제 예컨대 펩신, 트립신, 키모트립신, 카르복시펩티다제, 엘라스타제의 억제제를 포함한다.

[0141] 사용 방법

[0142] 본 발명은 항암제, 예컨대 면역-항암제의 치료 효능을 개선시키기 위한 방법에서 사용을 위한, 상기 제공되는 바와 같은 흡착제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 항암제, 예컨대 면역-항암제와 병용하여, 암을 치료 또는 예방하기 위한 방법에서 사용을 위한, 상기 제공된 바와 같은 흡착제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 항암제, 예컨대 면역-항암제와 병용하여, 상기 항암제의 효능을 개선시키는, 암의 치료 또는 예방을 위한 방법에서 사용을 위한, 상기 제공된 바와 같은 흡착제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 항암제, 예컨대 면역-항암제와 병용하여, 상기 항암제의 효능을 보존하는, 암을 치료 또는 예방하기 위한 방법에서 사용을 위한, 상기 제공된 바와 같은 흡착제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 항암제, 예컨대 면역-항암제와 병용하여, 상기 항암제의 효능을 강화시키는, 암을 치료 또는 예방하기 위한 방법에서 사용을 위한, 상기 제공된 바와 같은 흡착제에 관한 것이다.

[0143] 흡착제는 요법의 임의 시점에, 예를 들어, 항암제, 예컨대 면역-항암제 이전, 그 동안 및/또는 그 이후에 투여될 수 있다. 특히, 흡착제는 항암제를 투여하려는 의도가 단지 희박한 가능성이 될지라도, 환자가 악성으로 진단되자마자 투여될 수 있다. 때때로 항신생물제라고도 하는 항암제는 포유동물, 예컨대 인간에서 암에 대항하여 작용하는 물질이다. 용어 "항암제"는 제한없이, 암 세포에 직접적으로, 또는 예컨대 암 세포의 혈관형성에 영향을 미쳐서 간접적으로 영향을 미치는 화학제 및 생물학제를 포함한다. 예를 들어, 항암제는 제한없이, 화학요법 분자 예컨대 세포정지제, 세포독성제 및 항-혈관신생제, 암 세포를 표적화하는 항암 항체, 항암 펩티드 및 항암 바이러스를 포함한다. 예시적인 항암제는 제한없이, 하기를 포함한다:

[0144] - 튜불린 독, 탁산, 예를 들어, 도세탁셀, 파클리탁셀,

[0145] - 플래티늄 화합물, 예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴,

[0146] - DNA 복제 간섭제 예컨대 DNA 인터컬레이팅제, 예를 들어 안트라사이클린,

[0147] - 토포이소머라제 억제제 예컨대 에토포시드,

[0148] - 항대사물질, 예를 들어, 메토트렉세이트, 시타라빈 (아라-C), 젬시타빈, 5-플루오로우라실,

[0149] - 알킬레이터, 예를 들어, 메클로레타민, 멜팔란, 카르무스틴, 이포스파미드, 또는 사이클로포스파미드,

[0150] - 표적화제, 예컨대 효소 억제제, 특히 키나제 억제제, 예를 들어, 엘로티닙, 소라페닙, 이마티닙, 또는 프로테

아솜 억제제 예컨대 볼테조밉, 카르피조밉, 익사조밉,

[0151] - 성장 인자 수용체의 세포외 영역을 표적화하는 단일클론 항체, 예컨대 트라스투주맙, 베바시주맙 및 세툭시맙,

[0152] - 면역-항암제, 및

[0153] - 이의 조합.

[0154] 안트라사이클린은 제한없이, 독소루비신 및 다우노루비신을 포함한다.

[0155] 토포이소머라제 억제제는 제한없이, 캄프토테신, 이리노테칸, 토포테칸, 및 이의 유도체를 더 포함한다.

[0156] 항대사물질은 제한없이, 카페시타빈 및 페메트렉세드를 더 포함한다.

[0157] 특정 구현예에서, 항암제는 면역-항암제이다. 면역-항암제 (면역-표적화제로서 공지됨)는 적어도 부분적으로, 면역계를 관여시키거나, 또는 면역계-관련 작용 방식에 의해서 종양에 대항하여 작용한다. 면역-항암은 보다 특히 면역 세포의 작용을 조절하여 작용할 수 있다.

[0158] 면역-항암제의 예는 면역 체크포인트를 조절하는 작용제 예컨대 2B4, 4-1BB (CD137), AaR, B7-H3, B7-H4, BAFFR, BTLA, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CD80, CD83 리간드, CD86, CD160, CD200, CDS, CEACAM, CTLA-4, GITR, HVEM, ICAM-1, KIR, LAG-3, LAIR1, LFA-1 (CD 11 a/CD 18), LIGHT, NKG2C, NKp80, OX40, PD-1, PD-L1, PD-L2, SLAMF7, TGFRp, TIGIT, Tim3 및 VISTA를 포함한다.

[0159] 면역-항암제는 항체, 펩티드, 소형 분자 또는 바이러스의 형태일 수 있다. 특정 구현예에서, 면역-항암제는 PD-1, PD-L1 또는 PD-L2에 대한 항체이다.

[0160] 특정 구현예에서, 면역-항암제는 아르기나제, CTLA-4, 인돌아민 2,3-디옥시게나제, 및/또는 PD-1/PD-L1의 억제제이다. 일정 구현예에서, 면역-항암제는 아바고보맙, 아데카투무맙, 아푸투주맙, 알렘투주맙, 아나투모맙 마페나톡스, 아폴리주맙, 블리나투모맙, BMS-936559, 카투막소맙, 둘발루맙, 에파카도스타트, 에프라투주맙, 인독시모드, 이노투주맙, 오조가미신, 인텔루무맙, 이필리무맙, 이사툭시맙, 람브롤리주맙, MED 14736, MPDL3280A, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오카라투주맙, 오파투무맙, 올라타투맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, 리툭시맙, 티실리무맙, 사말리주맙, 또는 트레멜리무맙이다.

[0161] 보다 일반적으로, 면역-항암제는 악성 질환의 치료에서 사용할 수 있고, 적어도 부분적으로, 면역계를 관여시켜서 작용하거나, 또는 면역계-관련 작용 방식을 갖는 임의의 작용제일 수 있다. 예를 들어, 면역-항암제는 제한없이, 하기로부터 선택될 수 있다:

[0162] - 면역 체크포인트 억제제 예컨대 PD-1 억제제, 예를 들어, 니볼루맙 또는 펨브롤리주맙;

[0163] - 면역 체크포인트 억제제 예컨대 PDL-1 억제제, 예를 들어, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 또는 둘발루맙; 또는 CTLA-4 억제제, 예를 들어, 이필리무맙,

[0164] - 암 백신, 예를 들어, 시푸류셀-T;

[0165] - 면역조절제 예컨대 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드,

[0166] - 비특이적 면역요법, 예를 들어, 인터페론, 또는 인터류킨; 및

[0167] - 키메라 항원 수용체 (CAR)-T 세포 요법, 예를 들어, 티사젠렉류셀, 또는 악시캅타진 실로류셀, 및

[0168] - 이의 조합.

[0169] 특정 구현예에서, 항암제는 항-PD-1 항체이다. 추가의 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙 및 펨브롤리주맙으로부터 선택된다.

[0170] 본 발명의 특정 구현예에서, 항암제는 아파티닙, 애플리버셉트, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알트레타민, 아나그렐리드, 삼산화 비소, 아스파라기나제, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 악시티닙, 아자시티딘, 벤다무스틴, 베바시주맙, 벡사로텐, 블레오마이신, 볼테조밉, 보수티닙, 부설판, 카바지탁셀, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카모푸어, 카르무스틴, 세툭시맙, 클로람부실, 클로르메틴, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 크리조티닙, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 데닐류킨 디프티톡스, 데노수맙, 도세탁셀, 독소루비신, 둘발루맙, 에피루비신, 엘로티닙, 에스트라무스틴, 에토포시드, 에베롤

리무스, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 포테무스틴, 제피티닙, 젬시타빈, 젬투주맙 오조가미신, 히드록시카바미드, 이브리투모맙 티욱세탄, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 이필리무맙, 이리노테칸, 이소트레티노인, 익사베필론, 라파티닙, 레날리도미드, 로무스틴, 멜팔란, 머캅토푸린, 메토트렉세이트, 미토마이신, 미톡산트론, 네다플라틴, 넬라라빈, 닐로티닙, 니볼루맙, 오파투무맙, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파니투무맙, 파노비노스타트, 파조파닙, 펨브롤리주맙, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 퍼투주맙, 포말리도미드, 포나티닙, 프로카바진, 랄티트렉세드, 레고라페닙, 리툭시맙, 로미뎁신, 룩솔리티닙, 소라페닙, 스트렙토조토신, 수니티닙, 타미바로텐, 테가푸어, 테모졸로미드, 템시롤리무스, 테니포시드, 탈리도미드, 티오구아닌, 토포테칸, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레티노인, 발프로에이트, 발루비신, 반데타닙, 베무라페닙, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 빈플루닌, 비노렐빈 및 보리노스타트로부터 선택된다.

[0171] 본 발명의 흡착제 및 항암제는 대상체에서 암 또는 다수 암을 치료하거나 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 일정 구현예에서, 암은 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 부신피질 암종, 항문암, 맹장암, 비정형 유기형/간상 종양, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌종양, 성상세포종, 뇌 및 척수 종양, 뇌줄기 신경교종, 중추 신경계 비정형 유기형/간상 종양, 중추 신경계 배아 종양, 유방암, 기관지 종양, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 기원불명 원발 암종, 중추 신경계 암, 자궁경부암, 소아암, 척색종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 골수증식성 질환, 결장암, 직결장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종 유관 제자리 암종 (DCIS), 배아 종양, 자궁내막암, 뇌실막모세포종, 뇌실막세포종, 식도암, 감각 신경모세포종, 유잉 육종, 두개외 생식 세포 종양, 성선외 생식 세포 종양, 간외 담관암, 안암, 뼈의 섬유성 조직구종, 담낭암, 위암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양 (GIST), 생식 세포 종양, 두개외 생식 세포 종양, 성선외 생식 세포 종양, 난소 생식 세포 종양, 임신 영양막 종양, 신경교종, 털세포 백혈병, 두경부암, 심장암, 간세포암, 조직구증, 랑게르한스 세포 암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안구내 흑색종, 섬세포 종양, 카포시 육종, 신장암, 랑게르한스 세포 조직구증, 후두암, 백혈병, 구순 및 구강 암, 간암, 소엽 제자리 암종 (LCIS), 폐암, 림프종, AIDS-관련 림프종, 마크로글로불린혈증, 남성 유방암, 수모세포종, 수질상피종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피종, 잠복 원발 전이성 편평 경부암, NUT 유전자 관여 정중선관 암종, 입암, 다발성 내분비 이상증식 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 균상 식육종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물, 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수종, 다발성 골수종, 만성 골수증식성 질환, 비강암, 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 비-소세포 폐암, 경구암, 구강암, 구순암, 구인두암, 골육종, 난소암, 췌장암, 유두종증, 부신경절종, 부비동암, 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬친화세포종, 중등도 분화의 송과체 실질 종양, 송과체모세포종, 뇌하수체 종양, 형질 세포 신생물, 흉막폐 모세포종, 유방암, 원발성 중추 신경계 (CNS) 림프종, 전립선암, 직장암, 신장 세포암, 투명 세포 신장 세포 암종, 신우암, 요관암, 이행 세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 육종, 세자리 증후군, 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연조직 육종, 편평 세포 암종, 잠복 원발의 편평 경부암 (예를 들어, 전이성), 두경부의 편평 세포 암종 (HNSCC), 위암, 천막위 원시 신경외배엽 종양, T-세포 림프종, 고환암, 인후암, 흉선종, 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행 세포암, 삼중 음성 유방암 (T BC), 임신 영양막 종양, 소아의 원발부위 불명, 희귀암, 요도암, 자궁암, 자궁 육종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 및 빌름스 종양으로부터 선택되는 하나의 암 또는 암의 변종일 수 있다.

[0172] 특히, 암은 하기로부터 선택될 수 있다:

[0173] - 장기 예컨대 유방 (유방 선암종), 피부 (흑색종), 폐 (비-소세포 폐암 및 소세포 폐암), 신장 (신장 세포 암종), 췌장 (췌장 암종), 방광에 영향을 미치는 상피 기원의 종양

[0174] - 소화 종양 예컨대 위-식도 선암종,

[0175] - 두경부암 (특히 편평 종양),

[0176] - 편평 폐 종양,

[0177] - 면역 세포의 혈액에 영향을 미치는 악성종 예컨대 다발성 골수종, 림프종 (모든 유형의 호지킨 및 비호지킨 림프종), 백혈병 특히 림프구성 백혈병 (예컨대 급성 림프아구성 백혈병 (ALL), 또는 만성 림프구성 백혈병 (CLL)), 골수성 백혈병 (예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 및 만성 골수성 백혈병 (CML)), 털세포 백혈병, T-세포 프로림프구성 백혈병, 거대 과립 림프구성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병, 성인 T-세포 림프종/백혈병.

[0178] 특정 구현예에서, 암은 폐의 암, 흑색종, 췌장의 암, 신장의 암, 난치성 백혈병 및 림프종으로부터 선택된다.

[0179] 일정 구현예에서, 본 발명의 방법은 항암제와 공동으로 하나 이상의 추가적인 치료제를 투여하는 단계를 더 포

함할 수 있다. 항암제와 공동으로 투여될 수 있는 대표적인 치료제는 제한없이 아미노글루테티미드, 암사크린, 아나스트로졸, 아스파라기나제, AZD5363, 바실러스 칼메트-게렝 백신 (beg), 비칼루타미드, 블레오마이신, 볼테조밉, 부세렐린, 부설판, 캄포테신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카필조밉, 카르무스틴, 클로람부실, 클로로퀸, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 코비메티닙, 콜키신, 사이클로포스파미드, 시프로테론, 시타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데메톡시비리딘, 덱사메타손, 디클로로아세테이트, 디에네스트롤, 디에틸스틸베스트롤, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 엘로티닙, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에토포시드, 에베롤리무스, 엑스메스탄, 필그라스팀, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 젬시타빈, 제니스테인, 고세렐린, 히드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 인터페론, 이리노테칸, 레날리도미드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드, 레바미솔, 로무스틴, 로니다민, 메클로레타민, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 멜팔란, 머캅토푸린, 메스나, 메트포르민, 메토트렉세이트, 밀테포신, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, MK-2206, 닐루타미드, 노코다졸, 옥트레오티드, 올라파립, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 파조파닙, 펜토스타틴, 페리포신, 플리카마이신, 포말리도미드, 포르피머, 프로카바진, 랄티트렉세드, 리툭시맙, 루카파립, 셀루메티닙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수라민, 탈라조파립, 타목시펜, 테모졸로미드, 템시롤리무스, 테니포시드, 테스토스테론, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 티타노센 디 클로라이드, 토포테칸, 트라메티닙, 트라스투주맙, 트레티노인, 벨리파립, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 및 비노렐빈을 포함한다. 항암제와 공동으로 투여될 수 있는 다른 대표적인 치료제는 제한없이, 페메트렉세드를 포함한다.

[0180] 특정 구현예에서, 항암 요법은 면역-항암제 및 적어도 하나의 다른 항암제의 병용 요법이다. 예를 들어, 환자는 면역-항암제 및 플래티늄 염 (예컨대 시스플라틴, 카르보플라틴 등), 페메트렉세드 및 에토포시드로부터 선택되는 적어도 하나의 다른 항암제가 투여될 수 있다. 예를 들어, 적어도 하나의 다른 항암제는

[0181] - 페메트렉세드,

[0182] - 페메트렉세드 및 플래티늄 염,

[0183] - 에토포시드, 또는

[0184] - 에토포시드 및 플래티늄 염

[0185] 일 수 있다.

[0186] 다른 구현예에서, 본 발명은 항암제, 및 흡착제를 포함하는, 키트를 제공한다. 일정 구현예에서, 키트는 본 명세서에 기술된 바와 같은 병태 또는 질환을 치료하는데 사용을 위한 것일 수 있다.

[0187] 본 발명은 흡착제 및 항암제를 공동으로 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명 덕분에, 항암제 및 흡착제를 투여하는 단계는 항암제의 개별 투여에 비해서 개선된 효능을 제공한다.

[0188] 일정 구현예에서, 항암제는 흡착제 이후에 약 5분 이내 내지 약 7시간 이내에 투여된다. 특정 구현예에서, 흡착제는 환자의 항암 면역감시계가 개선되는 것을 보장하기 위해서 항암제가 투여되기 이전에 다회 투여된다. 예를 들어, 흡착제는 수 일 동안, 매일, 1일 1회 또는 수 회 투여될 수 있다. 예를 들어, 흡착제는 항암제의 투여 전에 1일, 적어도 2일, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일 또는 적어도 7일에, 매일, 1회 또는 수 회 투여될 수 있다.

[0189] 일정 양상에서, 흡착제는 암을 가지며, 항암제 이외에, 상기 환자의 내장 미생물총을 파괴할 수 있는 물질이 투여되거나, 투여될 것이거나 또는 투여된 적이 있는 대상체에서 사용을 위한 것이다. 본 발명 덕분에, 이러한 물질의 유해한 영향을 예방할 수 있고 따라서 항암제의 효능을 개선시킬 수 있다. 그러므로, 본 발명은 물질이 암을 앓는 대상체의 내장 미생물총에 대해 가질 수 있는 유해 효과를 완화시키기 위한 방법에 관한 것으로서, 상기 대상체는 항암제 요법의 수령체이고, 상기 대상체에게 흡착제의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0190] 일정 구현예에서, 물질은 환자에서 병적 상태를 치료하기 위해 투여되는 약학 물질이다. 실제로, 일정 약학 물질은 질환을 치료하기 위해서 투여될 수 있지만, 그들의 장의 하부에 도달했을 때 내장 미생물총에 대해 유해한 효과를 가질 수 있다. 대상체는 이의 바람직한 효과를 얻기 위해 약학 물질을 여전히 받아야만 하지만, 다른 한편으로, 이의 부차적 효과를 피하기 위한 해법이 제공되어야 한다. 이러한 거동을 갖는 예시적인 물질은 항생제를 포함한다. 항생제는 박테리아 감염을 치료하기 위해서 대상체에게 투여될 수 있다. 그러

나, 항생제는 의도적으로 박테리아 성장 또는 생존에 영향을 미칠 수 있으므로, 그들은 그들이 장의 하부에 도달할 때 내장 미생물총 균형을 위협하고 군집붕괴를 유도할 수 있다. 이렇게 유도된 군집붕괴는 결국 대상체에게 투여된 항암 약물의 효능을 감소시키게 될 수 있다. 군집붕괴를 유도할 수 있는 다른 예시적인 약학 물질 ("군집붕괴-유도 약학 물질"이라고도 함)은 제한없이 하기를 포함한다:

[0191] - 화학요법제, 예컨대 탁산 (예를 들어, 도세탁셀, 파클리탁셀), 안트라사이클린 (예를 들어, 독소루비신), 토포이소머라제 억제제 (예를 들어, 에토포시드, 이리노테칸), 항대사물질 (예를 들어, 메토트렉세이트, 시타라빈, 5-플루오로우라실, 젬시타빈, 페메트렉세드), 알킬화제 (예를 들어, 멜팔란), 키나제 억제제 (예를 들어, 엘로티닙),

[0192] - 항진균제, 예컨대 보로코나졸, 암비솜, 포소코나졸,

[0193] - 항바이러스제, 예컨대 아시클로비어, 메티사존,

[0194] - 항염증제, 예컨대 아스피린, 이부프로펜; 및

[0195] - 양자 펌프 억제제 예컨대 오메프라졸, 판토프라졸, 에소메프라졸.

[0196] 따라서, 본 발명의 다른 양상에서, 흡착제는 암을 가지며, 군집붕괴-유도 약학 물질, 예컨대 항생제가 투여되거나, 투여될 것이거나 또는 투여된 적이 있는 대상체에게 투여된다.

[0197] 유사하게, 일정 양상에서, 상기 기술된 바와 같은 항생제-불활성화 효소는 암을 가지며, 항생제가 투여되거나, 투여될 것이거나 또는 투여된 적이 있는 대상체에서 사용을 위한 것이다. 이러한 양상에서, 항생제-불활성화 효소는 대상체에게 투여된 특별한 항생제를 불화성화시킬 수 있는 효소 중에서 선택된다 (예를 들어, 베타-락타마제는 항생제가 베타-락탐 항생제인 경우에 투여되고; 다른 예에서, 에리트로마이신 에스터라제는 항생제가 마크롤리드 항생제이면 투여된다). 본 발명의 이러한 양상 덕분에, 항생제의 유해한 영향이 예방될 수 있고 따라서 항암제의 효능이 개선될 수 있다. 그러므로, 본 발명은 항생제가 암을 앓는 대상체의 내장 미생물총에 대해 가질 수 있는 유해 효과를 완화시키기 위한 방법에 관한 것으로서, 상기 대상체는 항암제 요법의 수령체이고, 상기 대상체에게 항생제-불활성화 효소의 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0198] 흡착제 또는 (적절하다면, 군집붕괴-유도 약학 물질이 항생제이기 때문에) 항생제-불활성화 효소는 항암제의 초기 투여 오래 전에 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 대상체는 악성종으로 진단받을 수 있지만 치료는 수 일, 수 주, 수 개월 또는 수 년 전에 시작할 수 없다. 이러한 경우에, 대상체가 이들 사건 사이에, 군집붕괴-유도 약학제, 예컨대 항생제에 의한 치료를 필요로 하는 질환을 앓는다면, 본 명세서에 제공된 바와 같은 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소를 투여하여 내장 미생물총 군집붕괴를 예방하는 것이 유리할 것이다.
유사하게, 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소는 항암제의 투여 시작 오래 전에 또는 투여 종료 이후에도 대상체에게 투여될 수 있다. 첫째로, 유감스럽게도 대상체의 암은 재발할 수 있다. 이러한 경우에, 대상체가 군집붕괴-유도 약학 물질, 예컨대 항생제를 받을 때 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소의 전신 투여 중단은 동일하거나 또는 다른 항암제에 의한 향후 요법의 효능을 심각하게 손상시킬 수 있다. 둘째로, 일부 요법, 예컨대 유전자 요법은 치료 유전자가 발현되는 한, 투여 이후에 수 년간 효율적일 수 있다. 그러한 경우에, 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소의 투여는 이러한 종류의 장기간 지속된 항암 요법을 개선시키기 위해 유리할 것이다. 물론, 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소는 바람직하게 대상체가 군집붕괴-유도 약학 물질, 예컨대 항생제에 의한 요법을 받아야 할 때, 항암제 요법의 전체 과정 동안 투여된다.

[0199] 특정 구현예에서, 본 발명은 이러한 항암제를 필요로 하는 대상체에서 항암제의 효능을 개선시키기 위한 흡착제에 관한 것이고, 여기서 대상체는 또한 군집붕괴-유도 약학 물질, 예컨대 항생제가 투여된다.

[0200] 다른 특정 구현예에서, 본 발명은 이러한 항암제를 필요로 하는 대상체에서 항암제의 효능을 개선시키기 위한 항생제-불활성화 효소에 관한 것으로서, 여기서 대상체는 또한 항생제가 투여된다.

[0201] 본 발명은 또한 상기 대상체에게 군집붕괴-유도 약학 물질, 예컨대 항생제가 투여될 때 대상체에서 항암제의 효능의 감소의 예방에서 사용을 위한 흡착제에 관한 것이다.

[0202] 본 발명은 또한 상기 대상체에게 항생제가 투여될 때 대상체에서 항암제의 효능의 감소의 예방에서 사용을 위한 항생제-불활성화 효소에 관한 것이다.

[0203] 본 발명은 또한 상기 대상체에게 군집붕괴-유도 약학 물질, 예컨대 항생제가 투여될 때 대상체에서 항암제의 효능을 유지시키기 위해 사용을 위한 흡착제에 관한 것이다.

[0204] 더욱이, 본 발명은 또한 상기 대상체에게 항생제가 투여될 때 대상체에서 항암제의 효능을 유지시키기 위해 사용을 위한 항생제-불활성화 효소에 관한 것이다.

[0205] 본 발명은 또한 항암제 요법을 필요로 하는 대상체에서, 군집붕괴-유도 약학 물질, 예컨대 항생제와 함께 사용을 위한 흡착제에 관한 것이다.

[0206] 게다가, 본 발명은 또한 항암제 요법을 필요로 하는 대상체에서 항생제와 함께 사용을 위한 항생제-불활성화 효소에 관한 것이다.

[0207] 본 발명은 또한 상기 군집붕괴-유도 약학 물질로 치료 또는 예방할 수 있는 질환의 치료 또는 예방을 위한 방법에서, 군집붕괴-유도 약학 물질, 예컨대 항생제와 병용하여 사용을 위한 흡착제에 관한 것으로서, 여기서 상기 치료를 필요로 하는 대상체는 또한 항암 요법을 필요로 한다.

[0208] 본 발명은 또한 상기 항생제로 치료 또는 예방할 수 있는 질환의 치료 또는 예방을 위해 항생제와 병용하여 사용을 위한 항생제-불활성화 효소에 관한 것으로서, 여기서 상기 치료를 필요로 하는 대상체는 또한 항암 요법을 필요로 한다.

[0209] 본 발명은 또한 상기 항암제의 효능에 대한 군집붕괴-유도 약학 물질, 예컨대 항생제의 영향을 예방하기 위해, 항암제를 필요로 하는 대상체에서 사용을 위한 흡착제에 관한 것이다.

[0210] 게다가, 본 발명은 상기 항암제의 효능에 대한 항생제의 영향을 예방하기 위해서, 항암제를 필요로 하는 대상체에서 사용을 위한 항생제-불활성화 효소에 관한 것이다.

[0211] 본 발명은 또한 상기 군집붕괴-유도 약학 물질로 치료 또는 예방할 수 있는 다른 병적 상태를 치료 또는 예방하기 위해서 상기 대상체에게 투여되는, 군집붕괴-유도 약학 물질, 예컨대 항생제에 의해 잠재적으로 유도된 상기 항암제의 효능의 감소를 예방하기 위한, 항암제를 필요로 하는 대상체에서 사용을 위한 흡착제에 관한 것이다.

[0212] 본 발명은 또한 상기 항생제로 치료 또는 예방할 수 있는 다른 병적 상태를 치료 또는 예방하기 위해서 상기 대상체에게 투여되는 항생제에 의해 잠재적으로 유도된 상기 항암제의 효능의 감소를 예방하기 위해서, 항암제를 필요로 하는 대상체에서 사용을 위한 항생제-불활성화 효소에 관한 것이다.

[0213] 특정 구현예에서, 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소는 군집붕괴-유도 약학 물질, 예를 들어 항생제와 거의 동시에 대상체에게 투여된다. "거의 동시에"란, 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소가 군집붕괴-유도 약학 물질, 특히 항생제의 투여 직전에, 동시에, 및/또는 직후에, 바람직하게 직전에 투여된다는 것을 의미한다. 특정 구현예에서, 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소는 군집붕괴-유도 약학 물질, 특히 항생제가 투여되기 이전 또는 이후 30분 미만에, 군집붕괴-유도 약학 물질, 특히 항생제가 투여되기 이전 또는 이후 특히 20분 미만, 19분, 18분, 17분, 16분, 15분, 14분, 13분, 12분, 11분, 10분, 9분, 8분, 7분, 6분, 5분, 4분, 3분, 2분 미만, 또는 1분 미만에 투여된다. 추가의 특정 구현예에서, 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소는 적어도 1일 1회, 특히 적어도 1일 2회, 보다 특히 1일 3회 또는 1일 4회 투여된다. 추가의 특정 구현예에서, 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소는 군집붕괴-유도 약학 물질, 특히 항생제에 의한 치료의 전체 과정 동안 투여된다. 이러한 구현예의 이형에서, 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소는 임의의 잔류 군집붕괴-유도 약학 물질, 특히 임의의 잔류 항생제가 제거된 것을 보장하기 위해서, 군집붕괴-유도 약학 물질, 특히 항생제에 비해 긴 시간 투여될 수 있다. 예를 들어, 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소는 여전히 군집붕괴-유도 약학 물질의 투여 중단 후, 특히 항생제의 투여 후 적어도 1일, 예컨대 그 후 2일에 투여될 수 있다.

[0214] 특정 구현예에서, 본 발명은 항암제를 필요로 하는 대상체에게, 특히 거의 동시에, 항생제와 병용하여 사용을 위한 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소에 관한 것이다. 이러한 구현예에 따라서, 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소는 항생제가 대상체의 장내 미생물총에 대해 가질 수 있는 유해 효과를 예방하고, 그리하여 항암제의 치료 효능을 개선시킬 수 있다.

[0215] 따라서, 본 발명은 또한 흡착제 및 군집붕괴-유도 약학 물질, 예컨대 항생제를 포함하는 키트, 또는 항생제-불활성화 효소 및 항생제를 포함하는 키트에 관한 것이다. 키트는 군집붕괴-유도 약학 물질, 예컨대 항생제로 치료 또는 예방할 수 있는 병적 상태의 치료 또는 예방에서 사용을 위한 것일 수 있다. 키트의 특정 구현예에서, 군집붕괴-유도 약학 물질은 항생제이다. 키트는 항암제의 효능 감소를 예방하려는 목적으로, 본 발명의 방법을 실시하기 위한 설명서를 더 포함할 수 있다. 키트의 성분은 동시에, 개별적으로, 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 상기 제공된 바와 같이, 흡착제 또는 항생제-불활성화 효소는 특히, 군집붕괴-유도 약학제, 예컨대 항생제의 투여 전에, 그 동안에, 또는 그 이후에, 특히 직전에 또는 직후에, 보다 특히 직전에 투

여될 수 있다.

[0216] 실시예

[0217] 실시예 1:

[0218] 항-PD-1 치료 동안 항생제 사용의 효과를 평가하기 위해서, 마우스에게 0일에 암 세포를 접종한다. 마우스는 -14일 내지 +25일에 피하 투여를 통해 항생제를 받는다. 암 세포의 접종 이후에, 마우스는 2주 동안 1주 2회, 복강내 투여를 통해 항-PD-1 치료로 치료된다. 실험 동안, 종양 크기는 2일마다 기록되며 생존률이 또한 측정된다. +25일에, 항생제 치료를 받지 않은 마우스와 비교하여 항생제 치료를 받는 마우스에서 더 큰 종양 크기가 관찰된다.

[0219] 실시예 2:

[0220] 항-PD-1 치료 동안 항생제와 투여된 흡착제의 효과를 평가하기 위해서, 실시예 1과 동일한 프로토콜이 사용되고, 흡착제는 -14일 내지 +28일에 1일 2회, 경구 위관영양법으로 제공된다. +25일에, 흡착제없이 항생제를 받은 마우스와 비교하여 흡착제 5를 받는 마우스에서 더 작은 종양 크기가 관찰된다.

[0221] 실시예 3:

[0222] 항-PD-1 치료 동안 항생제와 함께 투여된 항생제-불활성화 효소의 효과를 평가하기 위해서, 실시예 1과 동일한 프로토콜을 사용하고, 항생제는 베타-락탐 항생제이다. 베타-락타마제도 역시 -14일 내지 +28일에 1일 2회, 경구 위관 영양법으로 제공된다. +25일에, 베타-락타마제없이 항생제를 받은 마우스와 비교하여 베타-락타마제를 받은 마우스에서 더 작은 종양 크기가 관찰된다.

[0223] 실시예 4:

[0224] 항-PD-L1 치료 동안 항생제 사용의 효과를 평가하기 위해서, 마우스에게 0일에 암 세포를 접종한다. 마우스는 -14일 내지 +25일에 피하 투여를 통해 항생제를 받는다. 암 세포의 접종 후에, 마우스는 2주 동안, 1주 2회, 복강내 투여를 통해 항-PD-L1 치료로 치료된다. 실험 동안, 종양 크기는 2일 마다 기록되고 생존률도 역시 측정된다. +25일에, 항생제 치료를 받지 않은 마우스와 비교하여 항생제 치료를 받은 마우스에서 더 큰 종양 크기가 관찰된다.

[0225] 실시예 5:

[0226] 항-PD-L1 치료 동안 항생제와 투여된 흡착제의 효과를 평가하기 위해서, 실시예 3과 동일한 프로토콜이 사용되고, 흡착제는 -14일 내지 +28일에 1일 2회, 경구 위관 영양법으로 제공된다. +25일에, 흡착제없이 항생제를 받는 마우스와 비교하여 흡착제를 받는 마우스에서 더 작은 종양 크기가 관찰된다.

[0227] 실시예 6:

[0228] 항-PD-L1 치료 동안 항생제와 투여된 항생제-불활성화 효소의 효과를 평가하기 위해서, 실시예 4와 동일한 프로토콜이 사용되고, 항생제는 베타-락탐 항생제이다. 베타-락타마제가 또한 -14일 내지 +28일에 1일 2회, 경구 위관 영양법으로 제공된다. +25일에, 베타-락타마제없이 항생제를 받은 마우스와 비교하여 베타-락타마제를 받은 마우스에서 더 작은 종양 크기가 관찰된다.

[0229] 실시예 7:

[0230] 항-CTLA-4 치료 동안 항생제 사용의 효과를 평가하기 위해서, 마우스에게 0일에 암 세포를 접종한다. 마우스는 -14일 내지 +25일에 피하 투여를 통해 항생제가 제공된다. 암 세포의 접종 이후, 마우스는 2주 동안 1주 2회, 복강내 투여를 통해 항-CTLA-4 치료로 치료된다. 실험 동안, 종양 크기는 2일마다 기록되고 생존률도 역시 측정된다. +25일에, 항생제 치료를 받지 않은 마우스와 비교하여 항생제 치료를 받는 마우스에서 더 큰 종양 크기가 관찰된다.

[0231] 실시예 8:

[0232] 항-CTLA-4 치료 동안 항생제와 투여된 흡착제의 효과를 평가하기 위해서, 실시예 7과 동일한 프로토콜이 사용되고, 흡착제는 -14일 내지 +28일에 1일 2회, 경구 위관 영양법으로 제공된다. +25일에, 흡착제없이 항생제를 받는 마우스와 비교하여 흡착제를 받는 마우스에서 더 작은 종양 크기가 관찰된다.

[0233] 실시예 9:

[0234] 항-CTLA-4 치료 동안 항생제와 투여된 항생제-불활성화 효소의 효과를 평가하기 위해서, 실시예 1과 동일한 프로토콜을 사용하고, 항생제는 베타-락탐 항생제이다. 베타-락타마제 항생제-불활성화 효소는 또한 -14일 내지 +28일에 1일 2회, 경구 위관 영양법으로 제공된다. +25일에, 베타-락타마제없이 항생제를 받는 마우스와 비교하여 베타-락타마제를 받는 마우스에서 더 작은 종양 크기가 관찰된다.

[0235] 실시예 10:

[0236] 항-PD-1 치료 동안 항생제와 투여된 항생제-불활성화 효소의 효과를 평가하기 위해서, 실시예 1과 동일한 프로토콜이 사용되고, 항생제는 마크롤리드이다. 에리트로마이신-에스터라제 항생제-불활성화 효소는 또한 -14일 내지 +28일에 1일 2회, 경구 위관 영양법으로 제공된다. +25일에, 에리트로마이신-에스터라제없이 항생제를 받은 마우스와 비교하여 에리트로마이신-에스터라제를 받은 마우스에서 더 작은 종양 크기가 관찰된다.

[0237] 실시예 11:

[0238] 항-PD-L1 치료 동안 항생제와 투여된 항생제-불활성화 효소의 효과를 평가하기 위해서, 실시예 1과 동일한 프로토콜이 사용되고, 항생제는 마크롤리드이다. 에리트로마이신-에스터라제 항생제-불활성화 효소는 또한 -14일 내지 +28일에 1일 2회, 경구 위관 영양법으로 제공된다. +25일에, 에리트로마이신-에스터라제없이 항생제를 받은 마우스와 비교하여 에리트로마이신-에스터라제를 받은 마우스에서 더 작은 종양 크기가 관찰된다.

[0239] 실시예 12:

[0240] 항-CTLA-4 치료 동안 항생제와 투여된 항생제-불활성화 효소의 효과를 평가하기 위해서, 실시예 1과 동일한 프로토콜이 사용되고, 항생제는 마크롤리드이다. 에리트로마이신-에스터라제 항생제-불활성화 효소는 또한 -14일 내지 +28일에 1일 2회, 경구 위관 영양법으로 제공된다. +25일에, 에리트로마이신-에스터라제없이 항생제를 받은 마우스와 비교하여 에리트로마이신-에스터라제를 받은 마우스에서 더 작은 종양 크기가 관찰된다.

[0241] 실시예 13:

[0242] 항-PD-1 치료 동안 흡착제 사용의 효과를 평가하기 위해서, 마우스에게 0일에 암 세포를 접종한다. 암 세포의 접종 이후, 마우스는 2주 동안, 1주 2회, 복강내 투여를 통해 항-PD-1 치료로 치료된다. 마우스는 2개 그룹으로 분리되며, 한 그룹은 -14일 내지 +28일에, 1일 2회, 경구 위관 영양법으로 제공되는 흡착제를 받고, 나머지 한 그룹은 흡착제를 받지 않는다. 실험 동안, 종양 크기는 2일 마다 기록되고 생존률도 역시 측정된다. +25일에, 흡착제를 받은 마우스와 비교하여 흡착제를 받지 않은 마우스에서 더 큰 종양 크기가 관찰된다.

[0243] 실시예 14:

[0244] 항-PD-L1 치료 동안 흡착제 사용의 효과를 평가하기 위해서, 마우스에게 0일에 암 세포를 접종한다. 암 세포의 접종 이후, 마우스는 2주 동안, 1주 2회, 복강내 투여를 통해 항-PD-L1 치료로 치료된다. 마우스는 2개 그룹으로 분리되며, 한 그룹은 -14일 내지 +28일에, 1일 2회, 경구 위관 영양법으로 제공되는 흡착제를 받고, 나머지 한 그룹은 흡착제를 받지 않는다. 실험 동안, 종양 크기는 2일 마다 기록되고 생존률도 역시 측정된다. +25일에, 흡착제를 받은 마우스와 비교하여 흡착제를 받지 않은 마우스에서 더 큰 종양 크기가 관찰된다.

[0245] 실시예 15:

[0246] 항-CTLA-4 치료 동안 흡착제 사용의 효과를 평가하기 위해서, 마우스에게 0일에 암 세포를 접종한다. 암 세포의 접종 후, 마우스는 2주 동안, 1주 2회, 복강내 투여를 통해 항-CTLA-4 치료로 치료된다. 마우스는 2개 그룹으로 분리되고, 한 그룹은 -14일 내지 +28일에, 1일 2회, 경구 위관 영양법으로 제공되는 흡착제를 받고, 나머지 한 그룹은 흡착제를 받지 않는다. 실험 동안, 종양 크기는 2일 마다 기록되고 생존률도 역시 측정된다. +25일에, 흡착제를 받은 마우스와 비교하여 흡착제를 받지 않은 마우스에서 더 큰 종양 크기가 관찰된다.

[0247] 실시예 16:

[0248] 항-PD1 치료 동안 흡착제 사용의 능력을 평가하기 위해서, 60마리 마우스에게 Hepa 1-6 세포 ($5x10^6$)를 우측 앞쪽 옆구리 영역에 접종하였다. 종양 세포 접종일을 0일로 표시한다. 종양 세포 접종 후, 동물은 폐사율 및 이환율에 대해 매일 검토하였다. 통상의 모니터링 동안, 동물은 행동 예컨대 가동성, 사료 및 물 소

비, 체중 증량/감량 (체중은 임의추출 후 1주 당 2회 측정됨), 눈/털 매팅 및 임의의 다른 이상에 대한 종양 성장 및 치료의 임의 효과에 대해 검토되었다. 폐사율 및 관찰된 임상 징후는 상세하게 개별 동물에 대해 기록하였다. 종양 부피는 칼리퍼를 사용해 2차원으로 1주 당 2회 측정하였다.

[0249] 마우스는 동일한 크기의 3개 그룹으로 임의 추출하였다:

[0250] - 그룹 A: 항-PD1 (3 mg/kg) + 항생제 위약 + 흡착제 위약

[0251] - 그룹 B: 항-PD1 (3 mg/kg) + 클린다마이신 (25 mg/kg) + 흡착제 위약

[0252] - 그룹 C: 항-PD1 (3 mg/kg) + 클린다마이신 (25 mg/kg) + 흡착제 (1.5 g/kg)

[0253] - 그룹 D: 항-PD1 위약 (3 mg/kg) + 항생제 위약 + 흡착제 위약

[0254] 사용된 항-PD1은 Bioxcell에서 제조된 RMP1-14 클론이었다. 항-PD1의 이소타입 대조군 (항-PD1 위약)은 래트 IgG2a였다. 흡착제는 활성탄이었다. 클린다마이신은 GUANGZHOU BAIYUNSHAN TIANXIN PHARMACEUTICAL CO.에서 입수하였다. 항-PD1은 3주 동안 1주 2회 복강내로 제공하였다. 클린다마이신은 항-PD-1의 마지막 주사 이후에 -14일 내지 4일에, 매일, 1일 1회, 피하 경로로 제공되었다. 흡착제는 마지막 항생제 주사 이후에 -14일 내지 3일에, 1일 2회, 경구 위관 영양법으로 투여되었다.

[0255] 29일에 마우스에서 종양의 크기를 측정하였고 각 그룹에 대한 중앙치 크기는 하기 표에 기록되어 있다:

그룹	중앙치 종양 크기
그룹 A: 항-PD1 + 항생제 위약 + 흡착제 위약	536 mm^3
그룹 B: 항-PD1 + 클린다마이신 + 흡착제 위약	1613 mm^3
그룹 C: 항-PD1 + 클린다마이신 + 흡착제	1142 mm^3
그룹 D: 항-PD1 위약 + 항생제 위약 + 흡착제 위약	1445 mm^3

[0256]

[0257] 상기 표로부터, 항-PD1이 대조군 그룹 D와 비교하여 그룹 A에서 종양의 성장을 감소시킬 수 있었다는 것이 명확하다. 본 출원에서 언급한 바와 같이, 그룹 B에서 항생제의 첨가는 항-PD1의 효능 손실을 야기시켰고, 종양은 항생제 존재 하에서 대조군 그룹 D 처럼 성장되었다. 놀랍게도, 항생제 잔류물을 불활성화시킬 수 있는 흡착제의 투여 (그룹 C 참조)는 항-PD1 효능의 복원을 야기시켰다. 그러므로, 흡착제가 항생제와 투여된 대상체에서 항암제의 효능을 개선시킬 수 있다는 것이 나타났다.

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> DA VOLTERRA

<120> METHOD FOR IMPROVING ANTICANCER AGENT EFFICACY

<130> B2811PC00

<160> 90

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 240

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2

<400> 1

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15
Glu Val Arg Leu Tyr Gln Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30

Thr Gln Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val
35 40 45
Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys
50 55 60
Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro
65 70 75 80
Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly
85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser
100 105 110
Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser
115 120 125
Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140
Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val
145 150 155 160

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

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn Arg Ser Val Val Glu
225 230 235 240

<210> 2

<211> 235

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 variant

<400> 2

Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Gln Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30

Thr Gln Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys
50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro
65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly
85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser
115 120 125

Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val
145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

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

<210> 3
<211> 235
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> VIM-2 variant
<400> 3
Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15
Glu Val Arg Leu Tyr Gln Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30
Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val
35 40 45
Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys
50 55 60
Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro
65 70 75 80
Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly
85 90 95
Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser
100 105 110
Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser
115 120 125
Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val
145 150 155 160
Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu
165 170 175
Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

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

<210> 4

<211> 235

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 variant

<400

> 4

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

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

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser
115 120 125

Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140
Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val
145 150 155 160
Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu
165 170 175
Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu
180 185 190

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

<210> 5
<211> 235
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> VIM-2 variant
<400> 5

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly

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

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

115 120 125

Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn

225 230 235

<210> 6

<211> 240

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 Q34R Q22H

<400> 6

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr His Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

115 120 125

Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn Arg Ser Val Val Glu

225 230 235 240

<210> 7

<211> 240

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 Q34R Q22N

<400> 7

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Asn Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

115 120 125

Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn Arg Ser Val Val Glu

225 230 235 240

<210> 8

<211> 240

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 Q34R E130D

<400> 8

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Gln Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val
35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys
50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro
65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly
85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser
100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser
115 120 125

Leu Asp Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val
145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu
165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu
180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln
195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn Arg Ser Val Val Glu
225 230 235 240

<210> 9

<211> 240

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 Q34R E130D Q22N

<400> 9

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Asn Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys
50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro
65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly
85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser
115 120 125

Leu Asp Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val
145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu
180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln
195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys
210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn Arg Ser Val Val Glu

225 230 235 240

<210> 10

<211> 240

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 Q34R E130D Q22H

<400> 10

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr His Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val
35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys
50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro
65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly
85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser
100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser
115 120 125

Leu Asp Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val
145 150 155 160
Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu
165 170 175

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

<210> 11
<211> 235
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> VIM-2 Q34R Q22H DCT236
<400> 11
Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15
Glu Val Arg Leu Tyr His Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30
Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val
35 40 45
Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

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

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

115 120 125

Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn

225 230 235

<210> 12

<211> 235

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 Q34R Q22N DCT236

<400> 12

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Asn Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

115 120 125

Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn

225 230 235

<210> 13

<211> 235

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 Q34R E130D DCT236

<400> 13

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Gln Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

115 120 125

Leu Asp Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn

225 230 235

<210> 14

<211> 235

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 Q34R E130D Q22N DCT236

<400> 14

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

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

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

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

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys
210 215 220
His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn
225 230 235

<210> 15

<211> 235

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 Q34R E130D Q22H DCT236

<400> 15

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15
Glu Val Arg Leu Tyr His Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

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

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

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

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn

225 230 235

<210> 16

<211> 240

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V1M Q34R Q22H

<400> 16

Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr His Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

115 120 125

Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn Arg Ser Val Val Glu

225 230 235 240

<210> 17

<211> 240

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V1M Q34R Q22N

<400> 17

Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Asn Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

115 120 125

Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn Arg Ser Val Val Glu

225 230 235 240

<210> 18

<211> 240

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V1M Q34R E130D

<400> 18

Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Gln Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser
115 120 125

Leu Asp Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val
145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu
165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu
180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln
195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys
210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn Arg Ser Val Val Glu
225 230 235 240

<210> 19
<211> 240
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> VIM-2 V1M Q34R E130D Q22N
<400> 19

Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Asn Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val
35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro
65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly
85 90 95
Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser
100 105 110
Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

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

180 185 190
Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln
195 200 205
Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys
210 215 220
His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn Arg Ser Val Val Glu
225 230 235 240
<210> 20
<211> 240
<212> PRT
<213> artificial

<220><223> VIM-2 V1M Q34R E130D Q22H
<400> 20
Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15
Glu Val Arg Leu Tyr His Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30
Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val
35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro
65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly
85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser
100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

115 120 125

Leu Asp Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val
145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu
165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln
195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys
210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn Arg Ser Val Val Glu
225 230 235 240

<210> 21

<211> 235

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V1M Q34R Q22H DCT236

<400> 21

Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr His Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

115 120 125

Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn

225 230 235

<210> 22

<211> 235

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V1M Q34R Q22N DCT236

<400> 22

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

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

Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140
Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val
145 150 155 160
Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu
165 170 175
Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu
180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln
195 200 205
Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys
210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn

225 230 235

<210> 23

<211> 235

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V1M Q34R E130D DCT236

<400> 23

Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Gln Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

115 120 125

Leu Asp Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn

225 230 235

<210> 24

<211> 235

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V1M Q34R E130D Q22N DCT236

<400> 24

Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Asn Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

115 120 125

Leu Asp Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn

225 230 235

<210> 25

<211> 235

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V1M Q34R E130D Q22H DCT236

<400> 25

Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Val Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr His Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

115 120 125

Leu Asp Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn

225 230 235

<210> 26

<211> 240

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V10A

<400> 26

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Gln Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Gln Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser
100 105 110
Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser
115 120 125
Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140
Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val
145 150 155 160

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

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn Arg Ser Val Val Glu
225 230 235 240

<210> 27

<211> 240

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V10A Q34R Q22H

<400> 27

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15
Glu Val Arg Leu Tyr His Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30
Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

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

100 105 110
Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser
115 120 125
Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140
Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val
145 150 155 160
Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

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

225 230 235 240
<210> 28
<211> 240
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> VIM-2 V10A Q34R Q22N
<400> 28
Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Asn Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30
Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val
35 40 45

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

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

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

<210> 29
<211> 240
<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V10A Q34R E130D

<400> 29

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Gln Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val
35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys
50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro
65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly
85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser
100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser
115 120 125

Leu Asp Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val
145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu
165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu
180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln
195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys
210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn Arg Ser Val Val Glu

225 230 235 240

<210> 30

<211> 240

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V10A Q34R E130D Q22N

<400> 30

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

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

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

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln
195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys
210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn Arg Ser Val Val Glu
225 230 235 240

<210> 31

<211> 240

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V10A Q34R E130D Q22H

<400> 31

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr His Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val
35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys
50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro
65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly
85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser
100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser
115 120 125

Leu Asp Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val
145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu
165 170 175
Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

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

<210> 32
<211> 235
<212> PRT
<213> artificial

<220><223> VIM-2 V10A Q34R Q22H DCT236

<400> 32
Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15
Glu Val Arg Leu Tyr His Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30
Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val
35 40 45
Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

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

115 120 125

Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn

225 230 235

<210> 33

<211> 235

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V10A Q34R Q22N DCT236

<400> 33

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Asn Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

115 120 125

Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn

225 230 235

<210> 34

<211> 235

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V10A Q34R E130D DCT236

<400> 34

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Gln Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

115 120 125

Leu Asp Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn

225 230 235

<210> 35

<211> 235

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V10A Q34R E130D Q22N DCT236

<400> 35

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

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

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

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

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys
210 215 220
His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn
225 230 235
<210> 36
<211> 235
<212> PRT
<213> artificial

<220><223> VIM-2 V10A Q34R E130D Q22H DCT236

<400> 36

Val Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr His Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val
35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys
50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro
65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser
100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser
115 120 125

Leu Asp Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu
165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu
180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln
195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn

225 230 235

<210> 37

<211> 240

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V10A V1M Q34R Q22H

<400> 37

Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15
Glu Val Arg Leu Tyr His Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val
35 40 45
Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys
50 55 60
Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro
65 70 75 80
Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly
85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser
100 105 110
Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser
115 120 125
Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140
Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val
145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu
165 170 175
Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu
180 185 190
Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn Arg Ser Val Val Glu

225 230 235 240

<210> 38

<211> 240

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V10A V1M Q34R Q22N

<400> 38

Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Asn Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

115 120 125

Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn Arg Ser Val Val Glu

225 230 235 240

<210> 39

<211> 240

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V10A V1M Q34R E130D

<400> 39

Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Gln Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

115 120 125

Leu Asp Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn Arg Ser Val Val Glu

225 230 235 240

<210> 40

<211> 240

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V10A V1M Q34R E130D Q22N

<400> 40

Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Asn Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys

50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly

85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser

100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser

115 120 125

Leu Asp Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu

165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu

180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys

210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn Arg Ser Val Val Glu

225 230 235 240

<210> 41

<211> 240

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V10A V1M Q34R E130D Q22H

<400> 41

Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr His Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala

20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val

35 40 45

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

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

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

<210> 42
<211> 235
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> VIM-2 V10A V1M Q34R Q22H DCT236
<400> 42
Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr His Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30
Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val
35 40 45

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

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

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu
180 185 190
Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln
195 200 205
Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys
210 215 220
His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn
225 230 235
<210> 43
<211> 235

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V10A V1M Q34R Q22N DCT236

<400> 43

Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Asn Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val
35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys
50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro
65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly
85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser
100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser
115 120 125

Leu Glu Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val
145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu
165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu
180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln
195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys
210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn

225 230 235

<210> 44

<211> 235

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V10A V1M Q34R E130D DCT236

<400> 44

Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Gln Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val
35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys
50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro
65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly
85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser
100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser
115 120 125

Leu Asp Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val
145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu
165 170 175

Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu
180 185 190

Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln
195 200 205

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys
210 215 220

His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn
225 230 235

<210> 45

<211> 235

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> VIM-2 V10A V1M Q34R E130D Q22N DCT236

<400> 45

Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly

1 5 10 15

Glu Val Arg Leu Tyr Asn Ile Ala Asp Gly Val Trp Ser His Ile Ala
20 25 30

Thr Arg Ser Phe Asp Gly Ala Val Tyr Pro Ser Asn Gly Leu Ile Val
35 40 45

Arg Asp Gly Asp Glu Leu Leu Leu Ile Asp Thr Ala Trp Gly Ala Lys
50 55 60

Asn Thr Ala Ala Leu Leu Ala Glu Ile Glu Lys Gln Ile Gly Leu Pro

65 70 75 80

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly
85 90 95

Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser
100 105 110

Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser
115 120 125

Leu Asp Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val

130 135 140

Glu Leu Phe Tyr Pro Gly Ala Ala His Ser Thr Asp Asn Leu Val Val

145 150 155 160

Tyr Val Pro Ser Ala Ser Val Leu Tyr Gly Gly Cys Ala Ile Tyr Glu
165 170 175
Leu Ser Arg Thr Ser Ala Gly Asn Val Ala Asp Ala Asp Leu Ala Glu
180 185 190
Trp Pro Thr Ser Ile Glu Arg Ile Gln Gln His Tyr Pro Glu Ala Gln

195 200 205
Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys
210 215 220
His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn
225 230 235

<210> 46
<211> 235
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> VIM-2 V10A V1M Q34R E130D Q22H DCT236
<400> 46

Met Asp Ser Ser Gly Glu Tyr Pro Thr Ala Ser Glu Ile Pro Val Gly
1 5 10 15

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

Val Thr Arg Ala Val Ser Thr His Phe His Asp Asp Arg Val Gly Gly
85 90 95
Val Asp Val Leu Arg Ala Ala Gly Val Ala Thr Tyr Ala Ser Pro Ser
100 105 110
Thr Arg Arg Leu Ala Glu Val Glu Gly Asn Glu Ile Pro Thr His Ser
115 120 125

Leu Asp Gly Leu Ser Ser Ser Gly Asp Ala Val Arg Phe Gly Pro Val
130 135 140

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

Phe Val Ile Pro Gly His Gly Leu Pro Gly Gly Leu Asp Leu Leu Lys
210 215 220
His Thr Thr Asn Val Val Lys Ala His Thr Asn
225 230 235
<210> 47
<211> 263
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> P1A
<400> 47
Glu Met Lys Asp Asp Phe Ala Lys Leu Glu Glu Gln Phe Asp Ala Lys
1 5 10 15
Leu Gly Ile Phe Ala Leu Asp Thr Gly Thr Asn Arg Thr Val Ala Tyr
20 25 30

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

85 90 95

Leu Arg Tyr Ser Asp Asn Ala Ala Gln Asn Leu Ile Leu Lys Gln Ile
100 105 110
Gly Gly Pro Glu Ser Leu Lys Lys Glu Leu Arg Lys Ile Gly Asp Glu
115 120 125
Val Thr Asn Pro Glu Arg Phe Glu Pro Glu Leu Asn Glu Val Asn Pro
130 135 140
Gly Glu Thr Gln Asp Thr Ser Thr Ala Arg Ala Leu Val Thr Ser Leu
145 150 155 160

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

Asp Pro Val Val Leu Ala Val Leu Ser Ser Arg Asp Lys Lys Asp Ala
225 230 235 240
Lys Tyr Asp Asp Lys Leu Ile Ala Glu Ala Thr Lys Val Val Met Lys
245 250 255
Ala Leu Asn Met Asn Gly Lys
260

<210> 48
<211> 215
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> P2A
<400> 48

Glu Thr Gly Thr Ile Ser Ile Ser Gln Leu Asn Lys Asn Val Trp Val
1 5 10 15

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

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

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

His Thr Leu Asp Leu Leu Lys
210 215

<210> 49
<211> 258
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> P3A variants
<220><221> MISC_FEATURE

<222> (243)..(243)

<223> Xaa can be any naturally occuring amino acid

<400> 49

Met Lys Asp Asp Phe Ala Lys Leu Glu Glu Gln Phe Asp Ala Lys Leu
1 5 10 15

Gly Ile Phe Ala Leu Asp Thr Gly Thr Asn Arg Thr Val Ala Tyr Arg
20 25 30

Pro Asp Glu Arg Phe Ala Phe Ala Ser Thr Ile Lys Ala Leu Thr Val
35 40 45

Gly Val Leu Leu Gln Gln Lys Ser Ile Glu Asp Leu Asn Gln Arg Ile
50 55 60

Thr Tyr Thr Arg Asp Asp Leu Val Asn Tyr Asn Pro Ile Thr Glu Lys
65 70 75 80

His Val Asp Thr Gly Met Thr Leu Lys Glu Leu Ala Asp Ala Ser Leu
85 90 95

Arg Tyr Ser Asp Asn Ala Ala Gln Asn Leu Ile Leu Lys Gln Ile Gly
100 105 110

Gly Pro Glu Ser Leu Lys Lys Glu Leu Arg Lys Ile Gly Asp Glu Val
115 120 125

Thr Asn Pro Glu Arg Phe Glu Pro Glu Leu Asn Glu Val Asn Pro Gly
130 135 140

Glu Thr Gln Asp Thr Ser Thr Ala Arg Ala Leu Val Thr Ser Leu Arg
145 150 155 160

Ala Phe Ala Leu Glu Asp Lys Leu Pro Ser Glu Lys Arg Glu Leu Leu
165 170 175

Ile Asp Trp Met Lys Arg Asn Thr Thr Gly Asp Ala Leu Ile Arg Ala
180 185 190

Gly Val Pro Asp Gly Trp Glu Val Ala Asp Lys Thr Gly Ala Ala Ser
195 200 205

Tyr Gly Thr Arg Asn Asp Ile Ala Ile Ile Trp Pro Pro Lys Gly Asp
210 215 220

Pro Val Val Leu Ala Val Leu Ser Ser Arg Asp Lys Lys Asp Ala Lys
225 230 235 240
Tyr Asp Xaa Lys Leu Ile Ala Glu Ala Thr Lys Val Val Met Lys Ala
245 250 255
Leu Asn

<210> 50
<211> 299
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> P3A variants
<220><221> misc_feature
<222> (280)..(280)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (290)..(290)

<223> Xaa can be any naturally occuring amino acid
<400> 50
Met Ile Gln Lys Arg Lys Arg Thr Val Ser Phe Arg Leu Val Leu Met
1 5 10 15
Cys Thr Leu Leu Phe Val Ser Leu Pro Ile Thr Lys Thr Ser Ala Gln
20 25 30
Ala Ser Lys Thr Glu Met Lys Asp Asp Phe Ala Lys Leu Glu Glu Gln
35 40 45
Phe Asp Ala Lys Leu Gly Ile Phe Ala Leu Asp Thr Gly Thr Asn Arg

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

Pro Ile Thr Glu Lys His Val Asp Thr Gly Met Thr Leu Lys Glu Leu

115 120 125

Ala Asp Ala Ser Leu Arg Tyr Ser Asp Asn Ala Ala Gln Asn Leu Ile

130 135 140

Leu Lys Gln Ile Gly Gly Pro Glu Ser Leu Lys Lys Glu Leu Arg Lys

145 150 155 160

Ile Gly Asp Glu Val Thr Asn Pro Glu Arg Phe Glu Pro Glu Leu Asn

165 170 175

Glu Val Asn Pro Gly Glu Thr Gln Asp Thr Ser Thr Ala Arg Ala Leu

180 185 190

Val Thr Ser Leu Arg Ala Phe Ala Leu Glu Asp Lys Leu Pro Ser Glu

195 200 205

Lys Arg Glu Leu Leu Ile Asp Trp Met Lys Arg Asn Thr Thr Gly Asp

210 215 220

Ala Leu Ile Arg Ala Gly Val Pro Asp Gly Trp Glu Val Ala Asp Lys

225 230 235 240

Thr Gly Ala Ala Ser Tyr Gly Thr Arg Asn Asp Ile Ala Ile Ile Trp

245 250 255

Pro Pro Lys Gly Asp Pro Val Val Leu Ala Val Leu Ser Ser Arg Asp

260 265 270

Lys Lys Asp Ala Lys Tyr Asp Xaa Lys Leu Ile Ala Glu Ala Thr Lys

275 280 285

Val Val Met Lys Ala Leu Asn Met Asn Gly Lys

290 295

<210> 51

<211> 293

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> KPC-1/2

<400> 51

Met Ser Leu Tyr Arg Arg Leu Val Leu Leu Ser Cys Leu Ser Trp Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Ala Lys Leu Glu Gln Asp Phe Gly Gly Ser Ile Gly Val Tyr Ala

35 40 45

Met Asp Thr Gly Ser Gly Ala Thr Val Ser Tyr Arg Ala Glu Glu Arg

50 55 60

Phe Pro Leu Cys Ser Ser Phe Lys Gly Phe Leu Ala Ala Ala Val Leu

65 70 75 80

Ala Arg Ser Gln Gln Gln Ala Gly Leu Leu Asp Thr Pro Ile Arg Tyr

85 90 95

Gly Lys Asn Ala Leu Val Pro Trp Ser Pro Ile Ser Glu Lys Tyr Leu

100 105 110

Thr Thr Gly Met Thr Val Ala Glu Leu Ser Ala Ala Ala Val Gln Tyr

115 120 125

Ser Asp Asn Ala Ala Ala Asn Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gly Gly Pro

130 135 140

Ala Gly Leu Thr Ala Phe Met Arg Ser Ile Gly Asp Thr Thr Phe Arg

145 150 155 160

Leu Asp Arg Trp Glu Leu Glu Leu Asn Ser Ala Ile Pro Ser Asp Ala

165 170 175

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

180 185 190

Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ala Ala Pro Gln Arg Gln Gln Phe Val Asp

195 200 205

Trp Leu Lys Gly Asn Thr Thr Gly Asn His Arg Ile Arg Ala Ala Val

210 215 220

Pro Ala Asp Trp Ala Val Gly Asp Lys Thr Gly Thr Cys Gly Val Tyr

225 230 235 240

Gly Thr Ala Asn Asp Tyr Ala Val Val Trp Pro Thr Gly Arg Ala Pro

245 250 255

Ile Val Leu Ala Val Tyr Thr Arg Ala Pro Asn Lys Asp Asp Lys His
260 265 270

Ser Glu Ala Val Ile Ala Ala Ala Ala Arg Leu Ala Leu Glu Gly Leu
275 280 285

Gly Val Asn Gly Gln
290

<210> 52

<211> 293

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> KPC-3

<400> 52

Met Ser Leu Tyr Arg Arg Leu Val Leu Leu Ser Cys Leu Ser Trp Pro
1 5 10 15

Leu Ala Gly Phe Ser Ala Thr Ala Leu Thr Asn Leu Val Ala Glu Pro
20 25 30

Phe Ala Lys Leu Glu Gln Asp Phe Gly Gly Ser Ile Gly Val Tyr Ala
35 40 45

Met Asp Thr Gly Ser Gly Ala Thr Val Ser Tyr Arg Ala Glu Glu Arg
50 55 60

Phe Pro Leu Cys Ser Ser Phe Lys Gly Phe Leu Ala Ala Ala Val Leu
65 70 75 80

Ala Arg Ser Gln Gln Gln Ala Gly Leu Leu Asp Thr Pro Ile Arg Tyr
85 90 95

Gly Lys Asn Ala Leu Val Pro Trp Ser Pro Ile Ser Glu Lys Tyr Leu
100 105 110

Thr Thr Gly Met Thr Val Ala Glu Leu Ser Ala Ala Ala Val Gln Tyr
115 120 125

Ser Asp Asn Ala Ala Ala Asn Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gly Gly Pro
130 135 140

Ala Gly Leu Thr Ala Phe Met Arg Ser Ile Gly Asp Thr Thr Phe Arg
145 150 155 160

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

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

Ser Glu Ala Val Ile Ala Ala Ala Ala Arg Leu Ala Leu Glu Gly Leu
275 280 285
Gly Val Asn Gly Gln
290

<210> 53
<211> 292
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> KPC-4
<400> 53
Met Ser Leu Tyr Arg Arg Leu Val Leu Leu Ser Cys Leu Ser Trp Pro
1 5 10 15
Leu Ala Gly Phe Ser Ala Thr Ala Leu Thr Asn Leu Val Ala Glu Pro
20 25 30

Phe Ala Lys Leu Glu Gln Asp Phe Gly Gly Ser Ile Gly Val Tyr Ala
35 40 45
Met Asp Thr Gly Ser Gly Ala Thr Val Ser Tyr Arg Ala Glu Glu Arg
50 55 60

Phe Pro Leu Cys Ser Ser Phe Lys Gly Phe Leu Ala Ala Ala Val Leu
65 70 75 80
Ala Arg Ser Gln Gln Gln Ala Gly Leu Leu Asp Thr Pro Ile Arg Tyr
85 90 95

Gly Lys Asn Ala Leu Val Arg Trp Ser Pro Ile Ser Glu Lys Tyr Leu
100 105 110
Thr Thr Gly Met Thr Val Ala Glu Leu Ser Ala Ala Ala Val Gln Tyr
115 120 125
Ser Asp Asn Ala Ala Ala Asn Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gly Gly Pro
130 135 140
Ala Gly Leu Thr Ala Phe Met Arg Ser Ile Gly Asp Thr Thr Phe Arg
145 150 155 160

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

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

Val Asn Gly Gln
290

<210> 54

<211> 293

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> KPC-5

<400> 54

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

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

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

Arg Asp Thr Ser Ser Pro Arg Ala Val Thr Glu Ser Leu Gln Lys Leu
180 185 190
Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ala Ala Pro Gln Arg Gln Gln Phe Val Asp
195 200 205
Trp Leu Lys Gly Asn Thr Thr Gly Asn His Arg Ile Arg Ala Ala Val

210 215 220

Pro Ala Asp Trp Ala Val Gly Asp Lys Thr Gly Thr Cys Gly Val Tyr
225 230 235 240

Gly Thr Ala Asn Asp Tyr Ala Val Val Trp Pro Thr Gly Arg Ala Pro
245 250 255

Ile Val Leu Ala Val Tyr Thr Arg Ala Pro Asn Lys Asp Asp Lys His
260 265 270

Ser Glu Ala Val Ile Ala Ala Ala Ala Arg Leu Ala Leu Glu Gly Leu
275 280 285

Gly Val Asn Gly Gln
290

<210> 55

<211> 292

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> KPC-6

<400> 55

Met Ser Leu Tyr Arg Arg Leu Val Leu Leu Ser Cys Leu Ser Trp Pro
1 5 10 15

Leu Ala Gly Phe Ser Ala Thr Ala Leu Thr Asn Leu Val Ala Glu Pro
20 25 30

Phe Ala Lys Leu Glu Gln Asp Phe Gly Gly Ser Ile Gly Val Tyr Ala
35 40 45

Met Asp Thr Gly Ser Gly Ala Thr Val Ser Tyr Arg Ala Glu Glu Arg
50 55 60

Phe Pro Leu Cys Ser Ser Phe Lys Gly Phe Leu Ala Ala Ala Val Leu
65 70 75 80

Ala Arg Ser Gln Gln Gln Ala Gly Leu Leu Asp Thr Pro Ile Arg Tyr
85 90 95

Gly Lys Asn Ala Leu Val Pro Trp Ser Pro Ile Ser Glu Lys Tyr Leu
100 105 110

Thr Thr Gly Met Thr Val Ala Glu Leu Ser Ala Ala Ala Val Gln Tyr

115 120 125

Ser Asp Asn Ala Ala Ala Asn Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gly Gly Pro
130 135 140
Ala Gly Leu Thr Ala Phe Met Arg Ser Ile Gly Asp Thr Thr Phe Arg
145 150 155 160
Leu Asp Arg Trp Glu Leu Glu Leu Asn Ser Ala Ile Pro Gly Asp Ala
165 170 175
Arg Asp Thr Ser Ser Pro Arg Ala Val Thr Glu Ser Leu Gln Lys Leu
180 185 190

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

Val Leu Ala Val Tyr Thr Arg Ala Pro Asn Lys Asp Asp Lys His Ser
260 265 270
Glu Ala Val Ile Ala Ala Ala Ala Arg Leu Ala Leu Glu Gly Leu Gly
275 280 285
Val Asn Gly Gln
290

<210> 56
<211> 293
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> KPC-7
<400> 56
Met Ser Leu Tyr Arg Arg Leu Val Leu Leu Ser Cys Leu Ser Trp Pro
1 5 10 15

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

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

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

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

260 265 270

Ser Glu Ala Val Ile Ala Ala Ala Ala Arg Leu Ala Leu Glu Gly Leu
275 280 285

Gly Val Asn Gly Gln
290

<210> 57

<211> 292

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> KPC-8

<400> 57

Met Ser Leu Tyr Arg Arg Leu Val Leu Leu Ser Cys Leu Ser Trp Pro
1 5 10 15

Leu Ala Gly Phe Ser Ala Thr Ala Leu Thr Asn Leu Val Ala Glu Pro
20 25 30

Phe Ala Lys Leu Glu Gln Asp Phe Gly Gly Ser Ile Gly Val Tyr Ala
35 40 45

Met Asp Thr Gly Ser Gly Ala Thr Val Ser Tyr Arg Ala Glu Glu Arg
50 55 60

Phe Pro Leu Cys Ser Ser Phe Lys Gly Phe Leu Ala Ala Ala Val Leu
65 70 75 80

Ala Arg Ser Gln Gln Gln Ala Gly Leu Leu Asp Thr Pro Ile Arg Tyr
85 90 95

Gly Lys Asn Ala Leu Val Pro Trp Ser Pro Ile Ser Glu Lys Tyr Leu
100 105 110

Thr Thr Gly Met Thr Val Ala Glu Leu Ser Ala Ala Ala Val Gln Tyr
115 120 125

Ser Asp Asn Ala Ala Ala Asn Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gly Gly Pro
130 135 140

Ala Gly Leu Thr Ala Phe Met Arg Ser Ile Gly Asp Thr Thr Phe Arg
145 150 155 160

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

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

Val Asn Gly Gln
290

<210> 58
<211> 293
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> KPC-9
<400> 58

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

Met Asp Thr Gly Ser Gly Ala Thr Val Ser Tyr Arg Ala Glu Glu Arg
50 55 60

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

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

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

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

<210> 59

<211> 293

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> KPC-10

<400> 59

Met Ser Leu Tyr Arg Arg Leu Val Leu Leu Ser Cys Leu Ser Trp Pro
1 5 10 15

Leu Ala Gly Phe Ser Ala Thr Ala Leu Thr Asn Leu Val Ala Glu Pro
20 25 30

Phe Ala Lys Leu Glu Gln Asp Phe Gly Gly Ser Ile Gly Val Tyr Ala
35 40 45

Met Asp Thr Gly Ser Gly Ala Thr Val Ser Tyr Arg Ala Glu Glu Arg
50 55 60

Phe Pro Leu Cys Ser Ser Phe Lys Gly Phe Leu Ala Ala Ala Val Leu
65 70 75 80

Ala Arg Ser Gln Gln Gln Ala Gly Leu Leu Asp Thr Pro Ile Arg Tyr
85 90 95

Gly Lys Asn Ala Leu Val Arg Trp Ser Pro Ile Ser Glu Lys Tyr Leu
100 105 110

Thr Thr Gly Met Thr Val Ala Glu Leu Ser Ala Ala Ala Val Gln Tyr
115 120 125

Ser Asp Asn Ala Ala Ala Asn Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gly Gly Pro
130 135 140

Ala Gly Leu Thr Ala Phe Met Arg Ser Ile Gly Asp Thr Thr Phe Arg
145 150 155 160

Leu Asp Arg Trp Glu Leu Glu Leu Asn Ser Ala Ile Pro Gly Asp Ala
165 170 175

Arg Asp Thr Ser Ser Pro Arg Ala Val Thr Glu Ser Leu Gln Lys Leu
180 185 190

Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ala Ala Pro Gln Arg Gln Gln Phe Val Asp
195 200 205

Trp Leu Lys Gly Asn Thr Thr Gly Asn His Arg Ile Arg Ala Ala Val

210 215 220

Pro Ala Asp Trp Ala Val Gly Asp Lys Thr Gly Thr Cys Gly Val Tyr

225 230 235 240

Gly Thr Ala Asn Asp Tyr Ala Val Val Trp Pro Thr Gly Arg Ala Pro

245 250 255

Ile Val Leu Ala Val Tyr Thr Arg Ala Pro Asn Lys Asp Asp Lys Tyr

260 265 270

Ser Glu Ala Val Ile Ala Ala Ala Ala Arg Leu Ala Leu Glu Gly Leu

275 280 285

Gly Val Asn Gly Gln

290

<210> 60

<211> 293

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> KPC-11

<400> 60

Met Ser Leu Tyr Arg Arg Leu Val Leu Leu Ser Cys Leu Ser Trp Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Ala Lys Leu Glu Gln Asp Phe Gly Gly Ser Ile Gly Val Tyr Ala

35 40 45

Met Asp Thr Gly Ser Gly Ala Thr Val Ser Tyr Arg Ala Glu Glu Arg

50 55 60

Phe Pro Leu Cys Ser Ser Phe Lys Gly Phe Leu Ala Ala Ala Val Leu

65 70 75 80

Ala Arg Ser Gln Gln Gln Ala Gly Leu Leu Asp Thr Pro Ile Arg Tyr

85 90 95

Gly Lys Asn Ala Leu Val Leu Trp Ser Pro Ile Ser Glu Lys Tyr Leu

100 105 110

Thr Thr Gly Met Thr Val Ala Glu Leu Ser Ala Ala Ala Val Gln Tyr

115 120 125

Ser Asp Asn Ala Ala Ala Asn Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gly Gly Pro

130 135 140

Ala Gly Leu Thr Ala Phe Met Arg Ser Ile Gly Asp Thr Thr Phe Arg

145 150 155 160

Leu Asp Arg Trp Glu Leu Glu Leu Asn Ser Ala Ile Pro Gly Asp Ala

165 170 175

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

180 185 190

Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ala Ala Pro Gln Arg Gln Gln Phe Val Asp

195 200 205

Trp Leu Lys Gly Asn Thr Thr Gly Asn His Arg Ile Arg Ala Ala Val

210 215 220

Pro Ala Asp Trp Ala Val Gly Asp Lys Thr Gly Thr Cys Gly Val Tyr

225 230 235 240

Gly Thr Ala Asn Asp Tyr Ala Val Val Trp Pro Thr Gly Arg Ala Pro

245 250 255

Ile Val Leu Ala Val Tyr Thr Arg Ala Pro Asn Lys Asp Asp Lys His

260 265 270

Ser Glu Ala Val Ile Ala Ala Ala Ala Arg Leu Ala Leu Glu Gly Leu

275 280 285

Gly Val Asn Gly Gln

290

<210> 61

<211> 293

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> KPC-12

<400> 61

Met Ser Leu Tyr Arg Arg Leu Val Leu Leu Ser Cys Leu Ser Trp Pro

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Ala Lys Leu Glu Gln Asp Phe Gly Gly Ser Ile Gly Val Tyr Ala
35 40 45
Met Asp Thr Gly Ser Gly Ala Thr Val Ser Tyr Arg Ala Glu Glu Arg
50 55 60
Phe Pro Leu Cys Ser Ser Phe Lys Gly Phe Leu Ala Ala Ala Val Leu
65 70 75 80
Ala Arg Ser Gln Gln Gln Ala Gly Leu Leu Asp Thr Pro Ile Arg Tyr
85 90 95

Gly Lys Asn Ala Leu Val Pro Trp Ser Pro Ile Ser Glu Lys Tyr Leu
100 105 110
Thr Thr Gly Met Thr Val Ala Glu Leu Ser Ala Ala Ala Val Gln Tyr
115 120 125
Ser Asp Asn Ala Ala Ala Asn Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gly Gly Pro
130 135 140
Ala Gly Leu Thr Ala Phe Met Arg Ser Ile Gly Asp Thr Thr Phe Arg
145 150 155 160

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

Pro Ala Asp Trp Ala Val Gly Asp Lys Thr Gly Thr Cys Gly Val Tyr
225 230 235 240
Gly Thr Ala Asn Asp Tyr Ala Val Val Trp Pro Thr Gly Arg Ala Pro
245 250 255
Ile Val Leu Ala Val Tyr Thr Arg Ala Pro Asn Lys Asp Asp Lys His
260 265 270

Ser Glu Ala Val Ile Ala Ala Ala Ala Arg Leu Ala Leu Glu Gly Leu
275 280 285

Gly Val Asn Gly Gln
290

<210> 62

<211> 293

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> KPC-13

<400> 62

Met Ser Leu Tyr Arg Arg Leu Val Leu Leu Ser Cys Leu Ser Trp Pro
1 5 10 15

Leu Ala Gly Phe Ser Ala Thr Ala Leu Thr Asn Leu Val Ala Glu Pro
20 25 30

Phe Ala Lys Leu Glu Gln Asp Phe Gly Gly Ser Ile Gly Val Tyr Ala
35 40 45

Met Asp Thr Gly Ser Gly Ala Thr Val Ser Tyr Arg Ala Glu Glu Arg
50 55 60

Phe Pro Leu Cys Ser Ser Phe Lys Gly Phe Leu Ala Ala Ala Val Leu
65 70 75 80

Ala Arg Ser Gln Gln Gln Ala Gly Leu Leu Gly Thr Pro Ile Arg Tyr
85 90 95

Gly Lys Asn Ala Leu Val Pro Trp Ser Pro Ile Ser Glu Lys Tyr Leu
100 105 110

Thr Thr Gly Met Thr Val Ala Glu Leu Ser Ala Ala Ala Val Gln Tyr
115 120 125

Ser Asp Asn Ala Ala Ala Asn Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gly Gly Pro
130 135 140

Ala Gly Leu Thr Ala Phe Met Arg Ser Ile Gly Asp Thr Thr Phe Arg
145 150 155 160

Leu Asp Arg Trp Glu Leu Glu Leu Asn Ser Ala Ile Pro Gly Asp Ala

165 170 175

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

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

<210> 63
<211> 291
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> KPC-14

<400> 63
Met Ser Leu Tyr Arg Arg Leu Val Leu Leu Ser Cys Leu Ser Trp Pro
1 5 10 15
Leu Ala Gly Phe Ser Ala Thr Ala Leu Thr Asn Leu Val Ala Glu Pro
20 25 30
Phe Ala Lys Leu Glu Gln Asp Phe Gly Gly Ser Ile Gly Val Tyr Ala
35 40 45
Met Asp Thr Gly Ser Gly Ala Thr Val Ser Tyr Arg Ala Glu Glu Arg
50 55 60

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

Ser Asp Asn Ala Ala Ala Asn Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gly Gly Pro
130 135 140
Ala Gly Leu Thr Ala Phe Met Arg Ser Ile Gly Asp Thr Thr Phe Arg
145 150 155 160
Leu Asp Arg Trp Glu Leu Glu Leu Asn Ser Ala Ile Pro Gly Asp Ala
165 170 175
Arg Asp Thr Ser Ser Pro Arg Ala Val Thr Glu Ser Leu Gln Lys Leu
180 185 190

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

Leu Ala Val Tyr Thr Arg Ala Pro Asn Lys Asp Asp Lys His Ser Glu
260 265 270
Ala Val Ile Ala Ala Ala Ala Arg Leu Ala Leu Glu Gly Leu Gly Val
275 280 285
Asn Gly Gln
290
<210> 64
<211> 292

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> KPC-15

<400> 64

Met Ser Leu Tyr Arg Arg Leu Val Leu Leu Ser Cys Leu Ser Trp Pro
1 5 10 15

Leu Ala Gly Phe Ser Ala Thr Ala Leu Thr Asn Leu Val Ala Glu Pro
20 25 30

Phe Ala Lys Leu Glu Gln Asp Phe Gly Gly Ser Ile Gly Val Tyr Ala
35 40 45

Met Asp Thr Gly Ser Gly Ala Thr Val Ser Tyr Arg Ala Glu Glu Arg
50 55 60

Phe Pro Leu Cys Ser Ser Phe Lys Gly Phe Leu Ala Ala Ala Val Leu
65 70 75 80

Ala Arg Ser Gln Gln Gln Ala Gly Leu Leu Asp Thr Pro Ile Arg Tyr
85 90 95

Gly Lys Asn Ala Leu Val Arg Trp Ser Pro Ile Ser Glu Lys Tyr Leu
100 105 110

Thr Thr Gly Met Thr Val Leu Glu Leu Ser Ala Ala Ala Val Gln Tyr
115 120 125

Ser Asp Asn Ala Ala Ala Asn Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gly Gly Pro
130 135 140

Ala Lys Leu Thr Ala Phe Met Arg Ser Ile Gly Asp Thr Thr Phe Arg
145 150 155 160

Leu Asp Arg Trp Glu Leu Glu Leu Asn Ser Ala Ile Pro Gly Asp Ala
165 170 175

Arg Asp Thr Ser Ser Pro Arg Ala Val Thr Glu Ser Leu Gln Lys Leu
180 185 190

Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ala Ala Pro Gln Arg Gln Gln Phe Val Asp
195 200 205

Trp Leu Lys Gly Asn Thr Thr Gly Asn His Arg Ile Arg Ala Ala Val

210 215 220

Pro Ala Asp Trp Ala Val Gly Asp Lys Thr Gly Thr Cys Gly Gly Tyr
225 230 235 240

Gly Thr Ala Asn Asp Tyr Ala Trp Trp Pro Thr Gly Arg Ala Pro Ile
245 250 255

Val Leu Ala Val Tyr Thr Arg Ala Pro Asn Lys Asp Asp Lys Tyr Ser
260 265 270

Glu Ala Val Ile Ala Ala Ala Ala Arg Leu Ala Leu Glu Gly Leu Gly
275 280 285

Val Asn Gly Gln
290

<210> 65

<211> 293

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> KPC-17

<400> 65

Met Ser Leu Tyr Arg Arg Leu Val Leu Leu Ser Cys Leu Ser Trp Pro
1 5 10 15

Leu Ala Gly Phe Ser Ala Thr Ala Leu Thr Asn Leu Val Ala Glu Pro
20 25 30

Phe Ala Lys Leu Glu Gln Asp Phe Gly Gly Ser Ile Gly Val Tyr Ala
35 40 45

Met Asp Thr Gly Ser Gly Ala Thr Val Ser Tyr Arg Ala Glu Glu Arg
50 55 60

Phe Pro Leu Cys Ser Ser Phe Lys Gly Phe Leu Ala Ala Ala Val Leu
65 70 75 80

Ala Arg Ser Gln Gln Gln Ala Gly Leu Leu Asp Thr Pro Ile Arg Tyr
85 90 95

Gly Lys Asn Ala Leu Val Pro Trp Ser Pro Ile Ser Glu Lys Tyr Leu
100 105 110

Thr Thr Gly Met Thr Val Ala Glu Leu Ser Ala Ala Ala Val Gln Tyr

115 120 125

Ser Asp Asn Ala Ala Ala Asn Leu Leu Leu Lys Glu Leu Gly Gly Pro

130 135 140

Ala Gly Leu Thr Ala Phe Met Arg Ser Ile Gly Asp Thr Thr Phe Arg

145 150 155 160

Leu Asp Arg Trp Glu Leu Glu Leu Asn Ser Ala Ile Pro Gly Asp Ala

165 170 175

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

180 185 190

Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ala Ala Pro Gln Arg Gln Gln Leu Val Asp

195 200 205

Trp Leu Lys Gly Asn Thr Thr Gly Asn His Arg Ile Arg Ala Ala Val

210 215 220

Pro Ala Asp Trp Ala Val Gly Asp Lys Thr Gly Thr Cys Gly Val Tyr

225 230 235 240

Gly Thr Ala Asn Asp Tyr Ala Val Val Trp Pro Thr Gly Arg Ala Pro

245 250 255

Ile Val Leu Ala Val Tyr Thr Arg Ala Pro Asn Lys Asp Asp Lys His

260 265 270

Ser Glu Ala Val Ile Ala Ala Ala Ala Arg Leu Ala Leu Glu Gly Leu

275 280 285

Gly Val Asn Gly Gln

290

<210> 66

<211> 269

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> NDM-1

<400> 66

Met Glu Leu Pro Asn Ile Met His Pro Val Ala Lys Leu Ser Thr Ala

1 5 10 15

Leu Ala Ala Ala Leu Met Leu Ser Gly Cys Met Pro Gly Glu Ile Arg

```
            20                  25                  30
Pro Thr Ile Gly Gln Gln Met Glu Thr Gly Asp Gln Arg Phe Gly Asp
        35                  40                  45

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

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

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

Lys Ala Ser Met Ile Val Met Ser His Ser Ala Pro Asp Ser Arg Ala
                245                 250                 255
Ala Ile Thr His Thr Ala Arg Met Ala Asp Lys Leu Arg
            260                 265
```

<210> 67

<211> 269

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> NDM-2

<400> 67

Met Glu Leu Pro Asn Ile Met His Pro Val Ala Lys Leu Ser Thr Ala
1 5 10 15

Leu Ala Ala Ala Leu Met Leu Ser Gly Cys Met Ala Gly Glu Ile Arg

20 25 30

Pro Thr Ile Gly Gln Gln Met Glu Thr Gly Asp Gln Arg Phe Gly Asp
35 40 45

Leu Val Phe Arg Gln Leu Ala Pro Asn Val Trp Gln His Thr Ser Tyr
50 55 60

Leu Asp Met Pro Gly Phe Gly Ala Val Ala Ser Asn Gly Leu Ile Val
65 70 75 80

Arg Asp Gly Gly Arg Val Leu Val Val Asp Thr Ala Trp Thr Asp Asp

85 90 95

Gln Thr Ala Gln Ile Leu Asn Trp Ile Lys Gln Glu Ile Asn Leu Pro
100 105 110

Val Ala Leu Ala Trp Thr His Ala His Gln Asp Lys Met Gly Gly Met
115 120 125

Asp Ala Leu His Ala Ala Gly Ile Ala Thr Tyr Ala Asn Ala Leu Ser
130 135 140

Asn Gln Leu Ala Pro Gln Glu Gly Met Val Ala Ala Gln His Ser Leu

145 150 155 160

Thr Phe Ala Ala Asn Gly Val Trp Glu Pro Ala Thr Ala Pro Asn Phe
165 170 175

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

Ile Thr Val Gly Ile Asp Gly Thr Asp Ile Ala Phe Gly Gly Cys Leu
195 200 205

Ile Lys Asp Ser Lys Ala Lys Ser Leu Gly Asn Leu Gly Asp Ala Asp

210 215 220

Thr Glu His Tyr Ala Ala Ser Ala Arg Ala Phe Gly Ala Ala Phe Pro
225 230 235 240
Lys Ala Ser Met Ile Val Met Ser His Ser Ala Pro Asp Ser Arg Ala
245 250 255
Ala Ile Thr His Thr Ala Arg Met Ala Asp Lys Leu Arg
260 265

<210> 68
<211> 269
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> NDM-3

<400> 68
Met Glu Leu Pro Asn Ile Met His Pro Val Ala Lys Leu Ser Thr Ala
1 5 10 15
Leu Ala Ala Ala Leu Met Leu Ser Gly Cys Met Pro Gly Glu Ile Arg
20 25 30
Pro Thr Ile Gly Gln Gln Met Glu Thr Gly Asp Gln Arg Phe Gly Asp
35 40 45
Leu Val Phe Arg Gln Leu Ala Pro Asn Val Trp Gln His Thr Ser Tyr
50 55 60

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

Asp Ala Leu His Ala Ala Gly Ile Ala Thr Tyr Ala Asn Ala Leu Ser

130 135 140

Asn Gln Leu Ala Pro Gln Glu Gly Met Val Ala Ala Gln His Ser Leu
145 150 155 160

Thr Phe Ala Ala Asn Gly Val Trp Glu Pro Ala Thr Ala Pro Asn Phe
165 170 175

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

Ile Thr Val Gly Ile Asp Gly Thr Asp Ile Ala Phe Gly Gly Cys Leu
195 200 205

Ile Lys Asp Ser Lys Ala Lys Ser Leu Gly Asn Leu Gly Asp Ala Asp
210 215 220

Thr Glu His Tyr Ala Ala Ser Ala Arg Ala Phe Gly Ala Ala Phe Pro
225 230 235 240

Lys Ala Ser Met Ile Val Met Ser His Ser Ala Pro Asp Ser Arg Ala
245 250 255

Ala Ile Thr His Thr Ala Arg Met Ala Asp Lys Leu Arg
260 265

<210> 69

<211> 268

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> NDM-4

<400> 69

Met Glu Leu Pro Asn Ile Met His Pro Val Ala Lys Leu Ser Thr Ala
1 5 10 15

Leu Ala Ala Ala Leu Met Leu Ser Gly Cys Met Pro Gly Glu Ile Arg
20 25 30

Pro Thr Ile Gly Gln Gln Met Glu Thr Gly Asp Gln Arg Phe Gly Asp

35 40 45

Leu Val Phe Arg Gln Leu Ala Pro Asn Val Trp Gln His Thr Ser Tyr
50 55 60

Leu Asp Met Pro Gly Phe Gly Ala Val Ala Ser Asn Gly Leu Ile Val

65 70 75 80

Arg Asp Gly Gly Arg Val Leu Val Val Asp Thr Ala Trp Thr Asp Asp

85 90 95

Gln Thr Ala Gln Ile Leu Asn Trp Ile Lys Gln Glu Ile Asn Leu Pro

100 105 110

Val Ala Leu Ala Trp Thr His Ala His Gln Asp Lys Met Gly Gly Met

115 120 125

Asp Ala Leu His Ala Ala Gly Ile Ala Thr Tyr Ala Asn Ala Leu Ser

130 135 140

Asn Gln Leu Ala Pro Gln Glu Gly Leu Val Ala Ala Gln His Ser Leu

145 150 155 160

Thr Phe Ala Ala Asn Gly Trp Glu Pro Ala Thr Ala Pro Asn Phe Gly

165 170 175

Pro Leu Lys Val Phe Tyr Pro Gly Pro Gly His Thr Ser Asp Asn Ile

180 185 190

Thr Val Gly Ile Asp Gly Thr Asp Ile Ala Phe Gly Gly Cys Leu Ile

195 200 205

Lys Asp Ser Lys Ala Lys Ser Leu Gly Asn Leu Gly Asp Ala Asp Thr

210 215 220

Glu His Tyr Ala Ala Ser Ala Arg Ala Phe Gly Ala Ala Phe Pro Lys

225 230 235 240

Ala Ser Met Ile Val Met Ser His Ser Ala Pro Asp Ser Arg Ala Ala

245 250 255

Ile Thr His Thr Ala Arg Met Ala Asp Lys Leu Arg

260 265

<210> 70

<211> 270

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> NDM-5

<400> 70

Met Glu Leu Pro Asn Ile Met His Pro Val Ala Lys Leu Ser Thr Ala

1 5 10 15

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

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

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

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

Ala Ala Ile Thr His Thr Ala Arg Met Ala Asp Lys Leu Arg
260 265 270

<210> 71
<211> 269
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> NDM-6
<400> 71
Met Glu Leu Pro Asn Ile Met His Pro Val Ala Lys Leu Ser Thr Ala
1 5 10 15
Leu Ala Ala Ala Leu Met Leu Ser Gly Cys Met Pro Gly Glu Ile Arg
20 25 30
Pro Thr Ile Gly Gln Gln Met Glu Thr Gly Asp Gln Arg Phe Gly Asp
35 40 45
Leu Val Phe Arg Gln Leu Ala Pro Asn Val Trp Gln His Thr Ser Tyr

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

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

180 185 190

Ile Thr Val Gly Ile Asp Gly Thr Asp Ile Ala Phe Gly Gly Cys Leu

195 200 205

Ile Lys Asp Ser Lys Ala Lys Ser Leu Gly Asn Leu Gly Asp Ala Asp

210 215 220

Thr Glu His Tyr Ala Ala Ser Val Arg Ala Phe Gly Ala Ala Phe Pro

225 230 235 240

Lys Ala Ser Met Ile Val Met Ser His Ser Ala Pro Asp Ser Arg Ala

245 250 255

Ala Ile Thr His Thr Ala Arg Met Ala Asp Lys Leu Arg

260 265

<210> 72

<211> 268

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> NDM-7

<400> 72

Met Glu Leu Pro Asn Ile Met His Pro Val Ala Lys Leu Ser Thr Ala

1 5 10 15

Leu Ala Ala Ala Leu Met Leu Ser Gly Cys Met Pro Gly Glu Ile Arg

20 25 30

Pro Thr Ile Gly Gln Gln Met Glu Thr Gly Asp Gln Arg Phe Gly Asp

35 40 45

Leu Val Phe Arg Gln Leu Ala Pro Asn Val Trp Gln His Thr Ser Tyr

50 55 60

Leu Asp Met Pro Gly Phe Gly Ala Val Ala Ser Asn Gly Leu Ile Val

65 70 75 80

Arg Asp Gly Gly Arg Val Leu Val Val Asp Thr Ala Trp Thr Asp Asp

85 90 95

Gln Thr Ala Gln Ile Leu Asn Trp Ile Lys Gln Glu Ile Asn Leu Pro

100 105 110

Val Ala Leu Ala Trp Thr His Ala His Gln Asp Lys Met Gly Gly Met

115 120 125

Asn Ala Leu His Ala Ala Gly Ile Ala Thr Tyr Ala Asn Ala Leu Ser

130 135 140

Asn Gln Leu Ala Pro Gln Glu Gly Leu Val Ala Ala Gln His Ser Leu

145 150 155 160

Thr Phe Ala Ala Asn Gly Trp Glu Pro Ala Thr Ala Pro Asn Phe Gly

165 170 175

Pro Leu Lys Val Phe Tyr Pro Gly Pro Gly His Thr Ser Asp Asn Ile

180 185 190

Thr Val Gly Ile Asp Gly Thr Asp Ile Ala Phe Gly Gly Cys Leu Ile

195 200 205

Lys Asp Ser Lys Ala Lys Ser Leu Gly Asn Leu Gly Asp Ala Asp Thr

210 215 220

Glu His Tyr Ala Ala Ser Ala Arg Ala Phe Gly Ala Ala Phe Pro Lys

225 230 235 240

Ala Ser Met Ile Val Met Ser His Ser Ala Pro Asp Ser Arg Ala Ala

245 250 255

Ile Thr His Thr Ala Arg Met Ala Asp Lys Leu Arg

260 265

<210> 73

<211> 269

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> NDM-8

<400> 73

Met Glu Leu Pro Asn Ile Met His Pro Val Ala Lys Leu Ser Thr Ala

1 5 10 15

Leu Ala Ala Ala Leu Met Leu Ser Gly Cys Met Pro Gly Glu Ile Arg

20 25 30

Pro Thr Ile Gly Gln Gln Met Glu Thr Gly Asp Gln Arg Phe Gly Asp

35 40 45

Leu Val Phe Arg Gln Leu Ala Pro Asn Val Trp Gln His Thr Ser Tyr

50 55 60

Leu Asp Met Pro Gly Phe Gly Ala Val Ala Ser Asn Gly Leu Ile Val

65 70 75 80

Arg Asp Gly Gly Arg Val Leu Val Val Asp Thr Ala Trp Thr Asp Asp

85 90 95

Gln Thr Ala Gln Ile Leu Asn Trp Ile Lys Gln Glu Ile Asn Leu Pro

100 105 110

Val Ala Leu Ala Trp Thr His Ala His Gln Asp Lys Met Gly Gly Met

115 120 125

Gly Ala Leu His Ala Ala Gly Ile Ala Thr Tyr Ala Asn Ala Leu Ser

130 135 140

Asn Gln Leu Ala Pro Gln Glu Gly Leu Val Ala Ala Gln His Ser Leu

145 150 155 160

Thr Phe Ala Ala Asn Gly Val Trp Glu Pro Ala Thr Ala Pro Asn Phe

165 170 175

Gly Pro Leu Lys Val Phe Tyr Pro Gly Pro Gly His Thr Ser Asp Asn

180 185 190

Ile Thr Val Gly Ile Asp Gly Thr Asp Ile Ala Phe Gly Gly Cys Leu

195 200 205

Ile Lys Asp Ser Lys Ala Lys Ser Leu Gly Asn Leu Gly Asp Ala Asp

210 215 220

Thr Glu His Tyr Ala Ala Ser Ala Arg Ala Phe Gly Ala Ala Phe Pro

225 230 235 240

Lys Ala Ser Met Ile Val Met Ser His Ser Ala Pro Asp Ser Arg Ala

245 250 255

Ala Ile Thr His Thr Ala Arg Met Ala Asp Lys Leu Arg

260 265

<210> 74

<211> 268

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> NDM-9

<400> 74

Met Glu Leu Pro Asn Ile Met His Pro Val Ala Lys Leu Ser Thr Ala
1 5 10 15

Leu Ala Ala Ala Leu Met Leu Ser Gly Cys Met Pro Gly Glu Ile Arg
20 25 30

Pro Thr Ile Gly Gln Gln Met Glu Thr Gly Asp Gln Arg Phe Gly Asp
35 40 45

Leu Val Phe Arg Gln Leu Ala Pro Asn Val Trp Gln His Thr Ser Tyr
50 55 60

Leu Asp Met Pro Gly Phe Gly Ala Val Ala Ser Asn Gly Leu Ile Val
65 70 75 80

Arg Asp Gly Gly Arg Val Leu Val Val Asp Thr Ala Trp Thr Asp Asp
85 90 95

Gln Thr Ala Gln Ile Leu Asn Trp Ile Lys Gln Glu Ile Asn Leu Pro
100 105 110

Val Ala Leu Ala Trp Thr His Ala His Gln Asp Lys Met Gly Gly Met
115 120 125

Asp Ala Leu His Ala Ala Gly Ile Ala Thr Tyr Ala Asn Ala Leu Ser
130 135 140

Asn Gln Leu Ala Pro Gln Lys Gly Met Val Ala Ala Gln His Ser Leu
145 150 155 160

Thr Phe Ala Ala Asn Gly Trp Glu Pro Ala Thr Ala Pro Asn Phe Gly
165 170 175

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

Thr Val Gly Ile Asp Gly Thr Asp Ile Ala Phe Gly Gly Cys Leu Ile
195 200 205

Lys Asp Ser Lys Ala Lys Ser Leu Gly Asn Leu Gly Asp Ala Asp Thr
210 215 220

Glu His Tyr Ala Ala Ser Ala Arg Ala Phe Gly Ala Ala Phe Pro Lys

225 230 235 240

Ala Ser Met Ile Val Met Ser His Ser Ala Pro Asp Ser Arg Ala Ala
245 250 255

Ile Thr His Thr Ala Arg Met Ala Asp Lys Leu Arg
260 265

<210> 75

<211> 269

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> NDM-10

<400> 75

Met Glu Leu Pro Asn Ile Met His Pro Val Ala Lys Leu Ser Thr Ala
1 5 10 15

Leu Ala Ala Ala Leu Met Leu Ser Gly Cys Met Pro Gly Glu Ile Ser
20 25 30

Pro Thr Ile Asp Gln Gln Met Glu Thr Gly Asp Gln Arg Phe Gly Asp
35 40 45

Leu Val Phe Arg Gln Leu Ala Pro Asn Val Trp Gln His Thr Ser Tyr
50 55 60

Leu Asp Met Pro Ser Phe Gly Ala Val Thr Ser Asn Gly Leu Ile Val
65 70 75 80

Arg Asp Gly Gly Arg Val Leu Trp Asp Thr Ala Trp Thr Asp Asp Gln
85 90 95

Thr Ala Gln Ile Leu Asn Trp Ile Lys Gln Glu Ile Asn Leu Pro Val
100 105 110

Ala Leu Ala Val Val Thr His Ala His Gln Asp Lys Met Gly Gly Met
115 120 125

Asp Ala Leu His Ala Ala Gly Ile Ala Thr Tyr Ala Asn Ala Leu Ser
130 135 140

Asn Gln Leu Ala Pro Gln Glu Gly Met Val Ala Ala Gln His Ser Leu

145 150 155 160

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

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

<210> 76
<211> 268
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> NDM-11

<400> 76
Met Glu Leu Pro Asn Ile Met His Pro Val Ala Lys Leu Ser Thr Ala
1 5 10 15
Leu Ala Ala Ala Leu Met Leu Ser Gly Cys Met Pro Gly Glu Ile Arg
20 25 30
Pro Thr Ile Gly Gln Gln Met Glu Thr Gly Asp Gln Arg Phe Gly Asp
35 40 45
Leu Val Phe Arg Gln Leu Ala Pro Asn Val Trp Gln His Thr Ser Tyr
50 55 60

Leu Asp Met Pro Gly Phe Gly Ala Val Ala Ser Asn Gly Leu Ile Val
65 70 75 80
Arg Asp Gly Gly Arg Val Leu Val Val Asp Thr Ala Trp Thr Asp Asp
85 90 95

Gln Thr Ala Gln Ile Leu Asn Trp Ile Lys Gln Glu Ile Asn Leu Pro
100 105 110
Val Ala Leu Ala Trp Thr His Ala His Gln Asp Lys Met Gly Gly Met
115 120 125

Asp Ala Leu His Ala Ala Gly Ile Ala Thr Tyr Ala Asn Ala Leu Ser
130 135 140
Asn Gln Leu Ala Pro Gln Glu Gly Leu Val Ala Ala Gln His Ser Leu
145 150 155 160
Thr Phe Ala Ala Asn Gly Trp Glu Pro Ala Thr Ala Pro Asn Phe Gly
165 170 175
Pro Leu Lys Val Phe Tyr Pro Gly Pro Gly His Thr Ser Asp Asn Ile
180 185 190

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

Ile Thr His Thr Ala Arg Met Ala Asp Lys Leu Arg
260 265

<210> 77
<211> 268
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> NDM-12
<400> 77
Met Glu Leu Pro Asn Ile Met His Pro Val Ala Lys Leu Ser Thr Ala
1 5 10 15
Leu Ala Ala Ala Leu Met Leu Ser Gly Cys Met Pro Gly Glu Ile Arg
20 25 30

Pro Thr Ile Gly Gln Gln Met Glu Thr Gly Asp Gln Arg Phe Gly Asp

35 40 45

Leu Val Phe Arg Gln Leu Ala Pro Asn Val Trp Gln His Thr Ser Tyr

50 55 60

Leu Asp Met Pro Gly Phe Gly Ala Val Ala Ser Asn Gly Leu Ile Val

65 70 75 80

Arg Asp Gly Gly Arg Val Leu Val Val Asp Thr Ala Trp Thr Asp Asp

85 90 95

Gln Thr Ala Gln Ile Leu Asn Trp Ile Lys Gln Glu Ile Asn Leu Pro

100 105 110

Val Ala Leu Ala Trp Thr His Ala His Gln Asp Lys Met Gly Gly Met

115 120 125

Asp Ala Leu His Ala Ala Gly Ile Ala Thr Tyr Ala Asn Ala Leu Ser

130 135 140

Asn Gln Leu Ala Pro Gln Glu Gly Leu Val Ala Ala Gln His Ser Leu

145 150 155 160

Thr Phe Ala Ala Asn Gly Trp Glu Pro Ala Thr Ala Pro Asn Phe Gly

165 170 175

Pro Leu Lys Val Phe Tyr Pro Gly Pro Gly His Thr Ser Asp Asn Ile

180 185 190

Thr Val Gly Ile Asp Gly Thr Asp Ile Ala Phe Gly Gly Cys Leu Ile

195 200 205

Lys Asp Ser Lys Ala Lys Ser Leu Gly Asn Leu Asp Asp Ala Asp Thr

210 215 220

Glu His Tyr Ala Ala Ser Ala Arg Ala Phe Gly Ala Ala Phe Pro Lys

225 230 235 240

Ala Ser Met Ile Val Met Ser His Ser Ala Pro Asp Ser Arg Ala Ala

245 250 255

Ile Thr His Thr Ala Arg Met Ala Asp Lys Leu Arg

260 265

<210> 78

<211> 268

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> NDM-13

<400> 78

Met Glu Leu Pro Asn Ile Met His Pro Val Ala Lys Leu Ser Thr Ala
1 5 10 15

Leu Ala Ala Ala Leu Met Leu Ser Gly Cys Met Pro Gly Glu Ile Arg
20 25 30

Pro Thr Ile Gly Gln Gln Met Glu Thr Gly Asp Gln Arg Phe Gly Asp
35 40 45

Leu Val Phe Arg Gln Leu Ala Pro Asn Val Trp Gln His Thr Ser Tyr
50 55 60

Leu Asp Met Pro Gly Phe Gly Ala Val Ala Ser Asn Gly Leu Ile Val
65 70 75 80

Arg Asp Gly Gly Arg Val Leu Val Val Asp Thr Ala Trp Thr Asn Asp
85 90 95

Gln Thr Ala Gln Ile Leu Asn Trp Ile Lys Gln Glu Ile Asn Leu Pro
100 105 110

Val Ala Leu Ala Trp Thr His Ala His Gln Asp Lys Met Gly Gly Met
115 120 125

Asp Ala Leu His Ala Ala Gly Ile Ala Thr Tyr Ala Asn Ala Leu Ser
130 135 140

Asn Gln Leu Ala Pro Gln Glu Gly Leu Val Ala Ala Gln His Ser Leu
145 150 155 160

Thr Phe Ala Ala Asn Gly Trp Glu Pro Ala Thr Ala Pro Asn Phe Gly
165 170 175

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

Thr Val Gly Ile Asp Gly Thr Asp Ile Ala Phe Gly Gly Cys Leu Ile
195 200 205

Lys Asp Ser Lys Ala Lys Ser Leu Gly Asn Leu Gly Asp Ala Asp Thr

210 215 220

Glu His Tyr Ala Ala Ser Ala Arg Ala Phe Gly Ala Ala Phe Pro Lys

225 230 235 240

Ala Ser Met Ile Val Met Ser His Ser Ala Pro Asp Ser Arg Ala Ala

245 250 255

Ile Thr His Thr Ala Arg Met Ala Asp Lys Leu Arg

260 265

<210> 79

<211

> 260

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> P4A

<400> 79

Glu Met Lys Asp Asp Phe Ala Lys Leu Glu Glu Gln Phe Asp Ala Lys

1 5 10 15

Leu Gly Ile Phe Ala Leu Asp Thr Gly Thr Asn Arg Thr Val Ala Tyr

20 25 30

Arg Pro Asp Glu Arg Phe Ala Phe Ala Ser Thr Ile Lys Ala Leu Thr

35 40 45

Val Gly Val Leu Leu Gln Gln Lys Ser Ile Glu Asp Leu Asn Gln Arg

50 55 60

Ile Thr Thr Arg Asp Asp Leu Val Asn Tyr Asn Pro Ile Thr Glu Lys

65 70 75 80

His Val Asp Thr Gly Met Thr Leu Lys Glu Leu Ala Asp Ala Ser Leu

85 90 95

Arg Tyr Ser Asp Asn Ala Ala Gln Asn Leu Ile Leu Lys Gln Ile Gly

100 105 110

Gly Pro Glu Ser Leu Lys Lys Glu Leu Arg Lys Ile Gly Asp Glu Val

115 120 125

Thr Asn Pro Glu Arg Phe Glu Pro Glu Leu Asn Glu Val Asn Pro Gly

130 135 140

Glu Thr Gln Asp Thr Ser Thr Ala Arg Ala Leu Val Thr Ser Leu Arg
145 150 155 160
Ala Phe Ala Leu Glu Asp Lys Leu Pro Ser Glu Lys Arg Glu Leu Leu
165 170 175
Ile Asp Trp Met Lys Arg Asn Thr Thr Gly Asp Ala Leu Ile Arg Ala

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

245 250 255
Met Asn Gly Lys
260

<210> 80
<211> 299
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> P4A + peptide signal
<400> 80
Met Ile Gln Lys Arg Lys Arg Thr Val Ser Phe Arg Leu Val Leu Met
1 5 10 15
Cys Thr Leu Leu Phe Val Ser Leu Pro Ile Thr Lys Thr Ser Ala Gln
20 25 30
Ala Ser Lys Thr Glu Met Lys Asp Asp Phe Ala Lys Leu Glu Glu Gln

35 40 45
Phe Asp Ala Lys Leu Gly Ile Phe Ala Leu Asp Thr Gly Thr Asn Arg
50 55 60
Thr Val Ala Tyr Arg Pro Asp Glu Arg Phe Ala Phe Ala Ser Thr Ile
65 70 75 80

Lys Ala Leu Thr Val Gly Val Leu Leu Gln Gln Lys Ser Ile Glu Asp
85 90 95
Leu Asn Gln Arg Ile Thr Tyr Thr Arg Asp Asp Leu Val Asn Tyr Asn

100 105 110
Pro Ile Thr Glu Lys His Val Asp Thr Gly Met Thr Leu Lys Glu Leu
115 120 125
Ala Asp Ala Ser Leu Arg Tyr Ser Asp Asn Ala Ala Gln Asn Leu Ile
130 135 140
Leu Lys Gln Ile Gly Gly Pro Glu Ser Leu Lys Lys Glu Leu Arg Lys
145 150 155 160
Ile Gly Asp Glu Val Thr Asn Pro Glu Arg Phe Glu Pro Glu Leu Asn

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

225 230 235 240
Thr Gly Ser Gly Asp Tyr Gly Thr Arg Asn Asp Ile Ala Ile Ile Trp
245 250 255
Pro Pro Lys Gly Asp Pro Val Val Leu Ala Val Leu Ser Ser Arg Asp
260 265 270
Lys Lys Asp Ala Lys Tyr Asp Asn Lys Leu Ile Ala Glu Ala Thr Lys
275 280 285
Val Val Met Lys Ala Leu Asn Met Asn Gly Lys
290 295

<210> 81
<211> 263
<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 81

His Pro Glu Thr Leu Val Lys Val Lys Asp Ala Glu Asp Gln Leu Gly
1 5 10 15

Ala Arg Val Gly Tyr Ile Glu Leu Asp Leu Asn Ser Gly Lys Ile Leu
20 25 30

Glu Ser Phe Arg Pro Glu Glu Arg Phe Pro Met Val Ser Thr Phe Lys
35 40 45

Val Leu Leu Cys Gly Ala Val Leu Ser Arg Val Asp Ala Gly Gln Glu
50 55 60

Gln Leu Gly Arg Arg Ile His Tyr Ser Gln Asn Asp Leu Val Glu Tyr
65 70 75 80

Ser Pro Val Thr Glu Lys His Leu Thr Asp Gly Met Thr Val Arg Glu
85 90 95

Leu Cys Ser Ala Ala Ile Thr Met Ser Asp Asn Thr Ala Ala Asn Leu
100 105 110

Leu Leu Thr Thr Ile Gly Gly Pro Lys Glu Leu Thr Ala Phe Leu His
115 120 125

Asn Met Gly Asp His Val Thr Arg Leu Asp Arg Trp Glu Pro Glu Leu
130 135 140

Asn Glu Ala Ile Pro Asn Asp Glu Arg Asp Thr Thr Met Pro Ala Ala
145 150 155 160

Met Ala Thr Thr Leu Arg Lys Leu Leu Thr Gly Glu Leu Leu Thr Leu
165 170 175

Ala Ser Arg Gln Gln Leu Ile Asp Trp Met Glu Ala Asp Lys Val Ala
180 185 190

Gly Pro Leu Leu Arg Ser Ala Leu Pro Ala Gly Trp Phe Ile Ala Asp
195 200 205

Lys Ser Gly Ala Gly Glu Arg Gly Ser Arg Gly Ile Ile Ala Ala Leu
210 215 220

Gly Pro Asp Gly Lys Pro Ser Arg Ile Val Val Ile Tyr Thr Thr Gly
225 230 235 240

Ser Gln Ala Thr Met Asp Glu Arg Asp Arg Gln Ile Ala Glu Ile Gly

245 250 255

Ala Ser Leu Ile Lys His Trp

260

<210> 82

<211> 263

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 82

Gln Thr Ser Ala Val Gln Gln Lys Leu Ala Ala Leu Glu Lys Ser Ser

1 5 10 15

Gly Gly Arg Leu Gly Val Ala Leu Ile Asp Thr Ala Asp Asn Thr Gln

20 25 30

Val Leu Tyr Arg Gly Asp Glu Arg Phe Pro Met Cys Ser Thr Ser Lys

35 40 45

Val Met Ala Ala Ala Ala Val Leu Lys Gln Ser Glu Thr Gln Lys Gln

50 55 60

Leu Leu Asn Gln Pro Val Glu Ile Lys Pro Ala Asp Leu Val Asn Tyr

65 70 75 80

Asn Pro Ile Ala Glu Lys His Val Asn Gly Thr Met Thr Leu Ala Glu

85 90 95

Leu Ser Ala Ala Ala Leu Gln Tyr Ser Asp Asn Thr Ala Met Asn Lys

100 105 110

Leu Ile Ala Gln Leu Gly Gly Pro Gly Gly Val Thr Ala Phe Ala Arg

115 120 125

Ala Ile Gly Asp Glu Thr Phe Arg Leu Asp Arg Thr Glu Pro Thr Leu

130 135 140

Asn Thr Ala Ile Pro Gly Asp Pro Arg Asp Thr Thr Thr Pro Arg Ala

145 150 155 160

Met Ala Gln Thr Leu Arg Gln Leu Thr Leu Gly His Ala Leu Gly Glu

165 170 175

Thr Gln Arg Ala Gln Leu Val Thr Trp Leu Lys Gly Asn Thr Thr Gly
180 185 190
Ala Ala Ser Ile Arg Ala Gly Leu Pro Thr Ser Trp Thr Ala Gly Asp
195 200 205
Lys Thr Gly Ser Gly Gly Tyr Gly Thr Thr Asn Asp Ile Ala Val Ile
210 215 220
Trp Pro Gln Gly Arg Ala Pro Leu Val Leu Val Thr Tyr Phe Thr Gln

225 230 235 240
Pro Gln Gln Asn Ala Glu Ser Arg Arg Asp Val Leu Ala Ser Ala Ala
245 250 255
Arg Ile Ile Ala Glu Gly Leu
260

<210> 83
<211> 257
<212> PRT
<213> Staphylococcus aureus
<400> 83
Lys Glu Leu Asn Asp Leu Glu Lys Lys Tyr Asn Ala His Ile Gly Val
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Asp Thr Lys Ser Gly Lys Glu Val Lys Phe Asn Ser Asp

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

85 90 95
Ser Asp Asn Thr Ala Asn Asn Lys Ile Ile Lys Glu Ile Gly Gly Ile
100 105 110
Lys Lys Val Lys Gln Arg Leu Lys Glu Leu Gly Asp Lys Val Thr Asn

115 120 125

Pro Val Arg Tyr Glu Ile Glu Leu Asn Tyr Tyr Ser Pro Lys Ser Lys

130 135 140

Lys Asp Thr Ser Thr Pro Ala Ala Phe Gly Lys Thr Leu Asn Lys Leu

145 150 155 160

Ile Ala Asn Gly Lys Leu Ser Lys Glu Asn Lys Lys Phe Leu Leu Asp

165 170 175

Leu Met Leu Asn Asn Lys Ser Gly Asp Thr Leu Ile Lys Asp Gly Val

180 185 190

Pro Lys Asp Tyr Lys Val Ala Asp Lys Ser Gly Gln Ala Ile Thr Tyr

195 200 205

Ala Ser Arg Asn Asp Val Ala Phe Val Tyr Pro Lys Gly Gln Ser Glu

210 215 220

Pro Ile Val Leu Val Ile Phe Thr Asn Lys Asp Asn Lys Ser Asp Lys

225 230 235 240

Pro Asn Asp Lys Leu Ile Ser Glu Thr Ala Lys Ser Val Met Lys Glu

245 250 255

Phe

<210> 84

<211> 199

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 84

Met Ser Asn Ala Lys Thr Lys Leu Gly Ile Thr Lys Tyr Ser Ile Val

1 5 10 15

Thr Asn Ser Asn Asp Ser Val Thr Leu Arg Leu Met Thr Glu His Asp

20 25 30

Leu Ala Met Leu Tyr Glu Trp Leu Asn Arg Ser His Ile Val Glu Trp

35 40 45

Trp Gly Gly Glu Glu Ala Arg Pro Thr Leu Ala Asp Val Gln Glu Gln

50 55 60

Tyr Leu Pro Ser Val Leu Ala Gln Glu Ser Val Thr Pro Tyr Ile Ala
65 70 75 80

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

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

<210> 85
<211> 419
<212> PRT
<213> Escherichia coli

<400> 85
Met Arg Phe Glu Glu Trp Val Lys Asp Lys His Ile Pro Phe Lys Leu
1 5 10 15
Asn His Pro Asp Asp Asn Tyr Asp Asp Phe Lys Pro Leu Arg Lys Ile
20 25 30
Ile Gly Asp Thr Arg Val Val Ala Leu Gly Glu Asn Ser His Phe Ile
35 40 45
Lys Glu Phe Phe Leu Leu Arg His Thr Leu Leu Arg Phe Phe Ile Glu
50 55 60

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

Phe Leu Gly Ile Asp Ile Pro Arg Asn Gly Gly Ser Tyr Leu Pro Asn
130 135 140
Met Glu Ile Val His Asp Phe Phe Arg Thr Ala Asp Lys Glu Ala Leu
145 150 155 160
His Ile Ile Asp Asp Ala Phe Asn Ile Ala Lys Lys Ile Asp Tyr Phe
165 170 175
Ser Thr Ser Gln Ala Ala Leu Asn Leu His Glu Leu Thr Asp Ser Glu
180 185 190

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

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

305 310 315 320

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

Asn Met Ile Arg Phe Asp Ser Ile Tyr Met Lys Ala Glu Leu Glu Lys
385 390 395 400
Ala Phe Asp Gly Ile Phe Gln Ile Glu Lys Ser Ser Val Ser Glu Val
405 410 415
Val Tyr Glu

<210> 86
<211> 388
<212> PRT
<213> Bacteroides fragilis
<400> 86
Met Thr Met Arg Ile Asp Thr Asp Lys Gln Met Asn Leu Leu Ser Asp
1 5 10 15
Lys Asn Val Ala Ile Ile Gly Gly Gly Pro Val Gly Leu Thr Met Ala

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

85 90 95

Asn Ile Leu Ser Thr Lys Asn Val Lys Pro Glu Asn Arg Phe Asp Asn

100 105 110

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

115 120 125

Glu Asn Asp Thr Val Ile Trp Asp Arg Lys Leu Val Met Leu Glu Pro

130 135 140

Gly Lys Lys Lys Trp Thr Leu Thr Phe Glu Asn Lys Pro Ser Glu Thr

145 150 155 160

Ala Asp Leu Val Ile Leu Ala Asn Gly Gly Met Ser Lys Val Arg Lys

165 170 175

Phe Val Thr Asp Thr Glu Val Glu Glu Thr Gly Thr Phe Asn Ile Gln

180 185 190

Ala Asp Ile His Gln Pro Glu Ile Asn Cys Pro Gly Phe Phe Gln Leu

195 200 205

Cys Asn Gly Asn Arg Leu Met Ala Ser His Gln Gly Asn Leu Leu Phe

210 215 220

Ala Asn Pro Asn Asn Asn Gly Ala Leu His Phe Gly Ile Ser Phe Lys

225 230 235 240

Thr Pro Asp Glu Trp Lys Asn Gln Thr Gln Val Asp Phe Gln Asn Arg

245 250 255

Asn Ser Val Val Asp Phe Leu Leu Lys Glu Phe Ser Asp Trp Asp Glu

260 265 270

Arg Tyr Lys Glu Leu Ile His Thr Thr Leu Ser Phe Val Gly Leu Ala

275 280 285

Thr Arg Ile Phe Pro Leu Glu Lys Pro Trp Lys Ser Lys Arg Pro Leu

290 295 300

Pro Ile Thr Met Ile Gly Asp Ala Ala His Leu Met Pro Pro Phe Ala

305 310 315 320

Gly Gln Gly Val Asn Ser Gly Leu Val Asp Ala Leu Ile Leu Ser Asp

325 330 335

Asn Leu Ala Asp Gly Lys Phe Asn Ser Ile Glu Glu Ala Val Lys Asn

340 345 350

Tyr Glu Gln Gln Met Phe Met Tyr Gly Lys Glu Ala Gln Glu Glu Ser

355 360 365

Thr Gln Asn Glu Ile Glu Met Phe Lys Pro Asp Phe Thr Phe Gln Gln

370 375 380

Leu Leu Asn Val

385

<210> 87

<211> 267

<212> PRT

<213> Enterococcus faecium

<400> 87

Met Leu Lys Gln Lys Glu Leu Ile Ala Asn Val Lys Asn Leu Thr Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Glu Gly Asp Gln Tyr Ser Asp Ile Glu Phe Tyr Ile Phe Leu Lys

35 40 45

His Ser Ile Thr Ser Asn Phe Asp Ser Ser Asn Trp Leu Phe Asp Val

50 55 60

Ala Pro Tyr Leu Met Leu Tyr Lys Asn Glu Tyr Gly Thr Glu Val Val

65 70 75 80

Ile Phe Asp Asn Leu Ile Arg Gly Glu Phe His Phe Leu Ser Glu Lys

85 90 95

Asp Met Asn Ile Ile Pro Ser Phe Lys Asp Ser Gly Tyr Ile Pro Asp

100 105 110

Thr Lys Ala Met Leu Ile Tyr Asp Glu Thr Gly Gln Leu Glu Asn Tyr

115 120 125

Leu Ser Glu Ile Ser Gly Ala Arg Pro Asn Arg Leu Thr Glu Glu Asn

130 135 140

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

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

<210> 88
<211> 532
<212> PRT
<213> artificial
<220><223> TEM36-GGGGGG-CTXM16
<400> 88
His Pro Glu Thr Leu Val Lys Val Lys Asp Ala Glu Asp Gln Leu Gly
1 5 10 15
Ala Arg Val Gly Tyr Ile Glu Leu Asp Leu Asn Ser Gly Lys Ile Leu
20 25 30
Glu Ser Phe Arg Pro Glu Glu Arg Phe Pro Met Val Ser Thr Phe Lys
35 40 45
Val Leu Leu Cys Gly Ala Val Leu Ser Arg Val Asp Ala Gly Gln Glu

50 55 60
Gln Leu Gly Arg Arg Ile His Tyr Ser Gln Asn Asp Leu Val Glu Tyr
65 70 75 80

Ser Pro Val Thr Glu Lys His Leu Thr Asp Gly Met Thr Val Arg Glu
85 90 95
Leu Cys Ser Ala Ala Ile Thr Met Ser Asp Asn Thr Ala Ala Asn Leu
100 105 110
Leu Leu Thr Thr Ile Gly Gly Pro Lys Glu Leu Thr Ala Phe Leu His

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

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

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

305 310 315 320
Ala Ala Ala Val Leu Lys Gln Ser Glu Thr Gln Lys Gln Leu Leu Asn

325 330 335

Gln Pro Val Glu Ile Lys Pro Ala Asp Leu Val Asn Tyr Asn Pro Ile

340 345 350

Ala Glu Lys His Val Asn Gly Thr Met Thr Leu Ala Glu Leu Ser Ala

355 360 365

Ala Ala Leu Gln Tyr Ser Asp Asn Thr Ala Met Asn Lys Leu Ile Ala

370 375 380

Gln Leu Gly Gly Pro Gly Gly Val Thr Ala Phe Ala Arg Ala Ile Gly

385 390 395 400

Asp Glu Thr Phe Arg Leu Asp Arg Thr Glu Pro Thr Leu Asn Thr Ala

405 410 415

Ile Pro Gly Asp Pro Arg Asp Thr Thr Thr Pro Arg Ala Met Ala Gln

420 425 430

Thr Leu Arg Gln Leu Thr Leu Gly His Ala Leu Gly Glu Thr Gln Arg

435 440 445

Ala Gln Leu Val Thr Trp Leu Lys Gly Asn Thr Thr Gly Ala Ala Ser

450 455 460

Ile Arg Ala Gly Leu Pro Thr Ser Trp Thr Ala Gly Asp Lys Thr Gly

465 470 475 480

Ser Gly Gly Tyr Gly Thr Thr Asn Asp Ile Ala Val Ile Trp Pro Gln

485 490 495

Gly Arg Ala Pro Leu Val Leu Val Thr Tyr Phe Thr Gln Pro Gln Gln

500 505 510

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

515 520 525

Ala Glu Gly Leu

530

<210> 89

<211> 532

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> fusion CTXM16-6G-TEM36

<400> 89

Gln Thr Ser Ala Val Gln Gln Lys Leu Ala Ala Leu Glu Lys Ser Ser
1 5 10 15

Gly Gly Arg Leu Gly Val Ala Leu Ile Asp Thr Ala Asp Asn Thr Gln
20 25 30

Val Leu Tyr Arg Gly Asp Glu Arg Phe Pro Met Cys Ser Thr Ser Lys
35 40 45

Val Met Ala Ala Ala Ala Val Leu Lys Gln Ser Glu Thr Gln Lys Gln
50 55 60

Leu Leu Asn Gln Pro Val Glu Ile Lys Pro Ala Asp Leu Val Asn Tyr
65 70 75 80

Asn Pro Ile Ala Glu Lys His Val Asn Gly Thr Met Thr Leu Ala Glu
85 90 95

Leu Ser Ala Ala Ala Leu Gln Tyr Ser Asp Asn Thr Ala Met Asn Lys
100 105 110

Leu Ile Ala Gln Leu Gly Gly Pro Gly Gly Val Thr Ala Phe Ala Arg
115 120 125

Ala Ile Gly Asp Glu Thr Phe Arg Leu Asp Arg Thr Glu Pro Thr Leu
130 135 140

Asn Thr Ala Ile Pro Gly Asp Pro Arg Asp Thr Thr Thr Pro Arg Ala
145 150 155 160

Met Ala Gln Thr Leu Arg Gln Leu Thr Leu Gly His Ala Leu Gly Glu
165 170 175

Thr Gln Arg Ala Gln Leu Val Thr Trp Leu Lys Gly Asn Thr Thr Gly
180 185 190

Ala Ala Ser Ile Arg Ala Gly Leu Pro Thr Ser Trp Thr Ala Gly Asp
195 200 205

Lys Thr Gly Ser Gly Gly Tyr Gly Thr Thr Asn Asp Ile Ala Val Ile
210 215 220

Trp Pro Gln Gly Arg Ala Pro Leu Val Leu Val Thr Tyr Phe Thr Gln
225 230 235 240

Pro Gln Gln Asn Ala Glu Ser Arg Arg Asp Val Leu Ala Ser Ala Ala
245 250 255
Arg Ile Ile Ala Glu Gly Leu Gly Gly Gly Gly Gly Gly His Pro Glu
260 265 270
Thr Leu Val Lys Val Lys Asp Ala Glu Asp Gln Leu Gly Ala Arg Val

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

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

405 410 415
Ile Pro Asn Asp Glu Arg Asp Thr Thr Met Pro Ala Ala Met Ala Thr
420 425 430
Thr Leu Arg Lys Leu Leu Thr Gly Glu Leu Leu Thr Leu Ala Ser Arg
435 440 445
Gln Gln Leu Ile Asp Trp Met Glu Ala Asp Lys Val Ala Gly Pro Leu
450 455 460
Leu Arg Ser Ala Leu Pro Ala Gly Trp Phe Ile Ala Asp Lys Ser Gly

465 470 475 480
Ala Gly Glu Arg Gly Ser Arg Gly Ile Ile Ala Ala Leu Gly Pro Asp

485 490 495

Gly Lys Pro Ser Arg Ile Val Val Ile Tyr Thr Thr Gly Ser Gln Ala

500 505 510

Thr Met Asp Glu Arg Asp Arg Gln Ile Ala Glu Ile Gly Ala Ser Leu

515 520 525

Ile Lys His Trp

530

<210> 90

<211> 537

<212> PRT

<213> artificial

<220><223> fusion TEM36 - G(EAAAK)2 - CTXM16

<400> 90

His Pro Glu Thr Leu Val Lys Val Lys Asp Ala Glu Asp Gln Leu Gly

1 5 10 15

Ala Arg Val Gly Tyr Ile Glu Leu Asp Leu Asn Ser Gly Lys Ile Leu

20 25 30

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

35 40 45

Val Leu Leu Cys Gly Ala Val Leu Ser Arg Val Asp Ala Gly Gln Glu

50 55 60

Gln Leu Gly Arg Arg Ile His Tyr Ser Gln Asn Asp Leu Val Glu Tyr

65 70 75 80

Ser Pro Val Thr Glu Lys His Leu Thr Asp Gly Met Thr Val Arg Glu

85 90 95

Leu Cys Ser Ala Ala Ile Thr Met Ser Asp Asn Thr Ala Ala Asn Leu

100 105 110

Leu Leu Thr Thr Ile Gly Gly Pro Lys Glu Leu Thr Ala Phe Leu His

115 120 125

Asn Met Gly Asp His Val Thr Arg Leu Asp Arg Trp Glu Pro Glu Leu

130 135 140

Asn Glu Ala Ile Pro Asn Asp Glu Arg Asp Thr Thr Met Pro Ala Ala

145 150 155 160

Met Ala Thr Thr Leu Arg Lys Leu Leu Thr Gly Glu Leu Leu Thr Leu

165 170 175

Ala Ser Arg Gln Gln Leu Ile Asp Trp Met Glu Ala Asp Lys Val Ala

180 185 190

Gly Pro Leu Leu Arg Ser Ala Leu Pro Ala Gly Trp Phe Ile Ala Asp

195 200 205

Lys Ser Gly Ala Gly Glu Arg Gly Ser Arg Gly Ile Ile Ala Ala Leu

210 215 220

Gly Pro Asp Gly Lys Pro Ser Arg Ile Val Val Ile Tyr Thr Thr Gly

225 230 235 240

Ser Gln Ala Thr Met Asp Glu Arg Asp Arg Gln Ile Ala Glu Ile Gly

245 250 255

Ala Ser Leu Ile Lys His Trp Gly Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala

260 265 270

Ala Lys Gln Thr Ser Ala Val Gln Gln Lys Leu Ala Ala Leu Glu Lys

275 280 285

Ser Ser Gly Gly Arg Leu Gly Val Ala Leu Ile Asp Thr Ala Asp Asn

290 295 300

Thr Gln Val Leu Tyr Arg Gly Asp Glu Arg Phe Pro Met Cys Ser Thr

305 310 315 320

Ser Lys Val Met Ala Ala Ala Ala Val Leu Lys Gln Ser Glu Thr Gln

325 330 335

Lys Gln Leu Leu Asn Gln Pro Val Glu Ile Lys Pro Ala Asp Leu Val

340 345 350

Asn Tyr Asn Pro Ile Ala Glu Lys His Val Asn Gly Thr Met Thr Leu

355 360 365

Ala Glu Leu Ser Ala Ala Ala Leu Gln Tyr Ser Asp Asn Thr Ala Met

370 375 380

Asn Lys Leu Ile Ala Gln Leu Gly Gly Pro Gly Gly Val Thr Ala Phe

385 390 395 400

Ala Arg Ala Ile Gly Asp Glu Thr Phe Arg Leu Asp Arg Thr Glu Pro
405 410 415
Thr Leu Asn Thr Ala Ile Pro Gly Asp Pro Arg Asp Thr Thr Thr Pro
420 425 430
Arg Ala Met Ala Gln Thr Leu Arg Gln Leu Thr Leu Gly His Ala Leu

435 440 445
Gly Glu Thr Gln Arg Ala Gln Leu Val Thr Trp Leu Lys Gly Asn Thr
450 455 460
Thr Gly Ala Ala Ser Ile Arg Ala Gly Leu Pro Thr Ser Trp Thr Ala
465 470 475 480
Gly Asp Lys Thr Gly Ser Gly Gly Tyr Gly Thr Thr Asn Asp Ile Ala
485 490 495
Val Ile Trp Pro Gln Gly Arg Ala Pro Leu Val Leu Val Thr Tyr Phe

500 505 510
Thr Gln Pro Gln Gln Asn Ala Glu Ser Arg Arg Asp Val Leu Ala Ser
515 520 525
Ala Ala Arg Ile Ile Ala Glu Gly Leu
530 535