



등록특허 10-2722304



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월28일
(11) 등록번호 10-2722304
(24) 등록일자 2024년10월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/81 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 14/8117 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7037377(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2015년02월23일
심사청구일자 2022년11월25일
- (85) 번역문제출일자 2022년10월26일
- (65) 공개번호 10-2022-0151005
- (43) 공개일자 2022년11월11일
- (62) 원출원 특허 10-2016-7026429
원출원일자(국제) 2015년02월23일
심사청구일자 2020년02월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/017152
- (87) 국제공개번호 WO 2015/127391
국제공개일자 2015년08월27일
- (30) 우선권주장
61/943,617 2014년02월24일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
CN103044554 A*
JP2013253079 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 14 항

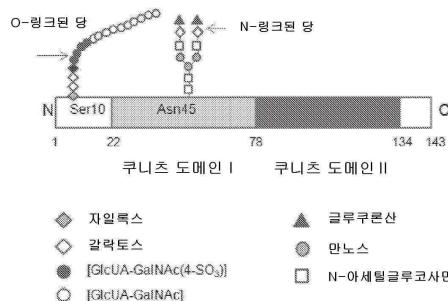
심사관 : 최승희

(54) 발명의 명칭 UTI 융합 단백질

(57) 요약

본 발명은 UTI 융합 단백질, 이를 제조하기 위한 DNA 서열, 및 이를 이용한 의약 조성물 및 방법에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A61P 1/18 (2018.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 13/12 (2018.01)
C07K 2319/30 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

야생형 IgG Fc 도메인에 링크된 SEQ ID NO:1의 아미노산 1 내지 149로 이루어진 단리된 소변 트립신 저해제(UTI) 융합 단백질로서,

상기 Fc 도메인은 첫 번째 불변부 면역글로불린 도메인을 배제하는 것인, 단리된 UTI 융합 단백질.

청구항 2

제1항에 기재된 단리된 소변 트립신 저해제(UTI) 융합 단백질 두 개를 포함하는 다이머로서, Fc 도메인들이 공유적으로 연관되어 있는 것인 다이머.

청구항 3

Fc 도메인이 IgG1, IgG2 및 IgG4 Fc 도메인으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인, 제1항의 단리된 UTI 융합 단백질 또는 제2항의 다이머.

청구항 4

Fc 도메인이 IgG1 Fc 도메인인 것인, 제1항의 단리된 UTI 융합 단백질 또는 제2항의 다이머.

청구항 5

제1항의 UTI 융합 단백질 또는 제2항의 다이머, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 UTI-관련 상태를 치료하기 위한 의약 조성물로서,

상기 UTI-관련 상태는 체장염, 관절염, SARS, 전신 염증반응 증후군, 급성 순환부전, 패혈증, 간염, 충수염, 결장염, 장기부전, 장기 손상, 재관류 손상, 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사, 쇼크, 허혈성 손상, 급성 폐 손상, 천식, 폐 염증, 폐렴, 폐종혈관내응고, 및 급성 호흡곤란 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 의약 조성물.

청구항 6

제1항의 UTI 융합 단백질 또는 제2항의 다이머를 인코딩하는 핵산.

청구항 7

제6항에 기재된 핵산을 포함하는 발현 벡터.

청구항 8

제7항에 기재된 발현 벡터를 포함하는 재조합 숙주 세포.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 세포는 포유동물 세포, 곤충 세포, 대장균 세포, 효모 세포, 및 식물 세포로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 재조합 숙주 세포.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 포유동물 세포는 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포, HEK 293 세포, NSO 세포, HeLa 세포, 베이비 햄스터 신장(BHK) 세포, 원숭이 신장 세포(COS), 인간 간세포 암종 세포로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 재조합 숙주 세포.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

제5항에 있어서, UTI-관련 상태는 급성 췌장염인 것인 의약 조성물.

청구항 14

제5항에 있어서, UTI-관련 상태는 내시경 유도된 췌장염, 췌장 손상, 신장 손상, 급성 대동맥 박리에 기인하는 폐 손상, 및 인공호흡기 관련 폐렴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 의약 조성물.

청구항 15

제8항에 기재된 재조합 숙주 세포를 배양 배지에 넣어 재조합 융합 단백질을 발현시키는 단계, 및 상기 융합 단백질을 세포 또는 배양 배지로부터 분리하는 단계를 포함하는, 소변 트립신 저해제(UTI) 융합 단백질의 제조 방법.

청구항 16

제1항의 UTI 융합 단백질 또는 제2항의 다이머를 트랜스제닉 동물에서 제조하는, UTI 융합 단백질의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 분자생물학, 약학 및 의학 분야에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 율리나스타틴(ulinastatin), 유리스타틴(uristatin), 유리나스타틴(urinastatin), 율리스틴(ulistin), 인체 저해제(human inhibitor 30: HI-30), 링긴(mingin) 및 비쿠닌(bikunin)으로도 알려져 있는 소변 트립신 저해제(Urinary Trypsin Inhibitor: UTI)는 분자량이 약 40kD인 프로테아제 저해제이다. UTI는 인간의 소변파 혈액(hUTI)에 존재하며 트립신, α -카모트립신, 플라스민, 카텝신-G 및 백혈구 엘라스타제와 같은 세린 프로테아제 패밀리에 대해 억제 효과를 갖는 등의 다양한 생리 활성을 갖는다. UTI는 또한 면역조절 효과도 가지며, 종양괴사인자- α (TNF- α), 인터류킨-1(IL-1) 및 인터류킨(IL-6)와 같은 전염증성 시토카인의 방출을 하향조절할 수 있다. 이에 더해, UTI는 또한 PDGF-D(PDGF-DD)/PDGF-BBR 활성 다이머-매개된 시그널링 경로를 다이머를 무력화(neutralizing)시킴으로써 간접하기도 한다

[0003] hUTI에 대해서는 시판 승인이 났으며 그 한 가지 제품은 일본에서 미라클리드(Miraclid)라는 상표명으로 시판되고 있는데 이것은 인간의 소변으로부터 분리된 것이다. 실제로, 인간의 소변으로부터 분리된 hUTI는 쇼크에 기인하는 급성 순환부전 및 췌장염 치료를 위해 몇몇 제조사에 의해 판매되고 있다.

[0004] UTI는 인간의 9번 염색체에 의해 인코딩된, AMBP(α 1-마이크로글로불린/비쿠닌 전구체)라 칭해지는 전구체 단백질로서 인체에서 최초로 생성된다. AMBP의 단백질분해에 의해 143개의 아미노산을 함유하는 유리 UTI가 만들어진다. UTI는 UTI'의 N- 및 C-말단 상의 구조화되지 않은 아미노산에 의해 플랭크된, 세린 프로테아제를 저해하는 것으로 알려진 2개의 쿠니츠(Kunitz) 도메인을 포함한다. 이들 2개의 도메인은 프로테아제 결합에 연관된 아미노산들이 상이한 점으로 인해, 상이한 프로테아제 저해 특이성을 부여하는 것으로 예상된다. 다른 세린 프로테아제 저해제들(예컨대 BPTI, 소의 췌장 트립신 저해제)과 비슷하게, 본 발명자들은 프로테아제 저해와 연관된 2개의 핵심 아미노산이 Met26(Kunitz 도메인 1) 및 Arg88(Kunitz 도메인 2)를 포함할 것으로 추정할 수 있다. 다른 프로테아제의 저해가 일어나는 동안 UTI의 상이한 부분이 관여하는지에 대해서는 거의 알려져 있지 않지만, 쿠니츠 도메인 1을 제거하자 프로테아제 특이성이 변하는 것으로 나타나, Xa 인자와 플라즈마 칼리크리엔(plasma kallikrein)에 대한 새로운 저해 활성이 드러났다. 전장 UTI는 이들 2가지 프로테아제의 저해를 나타내지 않는다(Morishita et al., Thrombosis Research 1994, vol 73(3/4) p193-204). UTI는 또한 2개의 결합된 당(sugars)을 포함하는데 하나는 Ser10에 O-링크된 것이고 또 하나는 Asn45에 N-링크된 것이다. 설치류와 인간

에 있어서 UTI의 반감기는 4-30 분이다(Fries et al, International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 2000, vol 32, p 125-137).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] UTI 융합 단백질은 어느 UTI 도메인들의 최상의 출발 및 정지 포인트를 비롯하여, 최적화된 아미노산 서열을 함유하여야 하며, 발현, 정제, 반감기 및 안정성과 같은 특성을 향상시키기 위해 다른 단백질과 융합될 수 있다. 융합 파트너의 정확한 서열을 결정할 필요가 있으며 링커, 출발/정지 포인트의 변이, 및/또는 융합 파트너의 기능적 특징을 변화시킬 수 있는 돌연변이가 포함될 수 있다. 소변으로부터 얻은 율리나스타틴의 변이체들이 WO199856916, US5792629, US5407915, US5409895, US7019123, 및 US6583108에 개시되어 있다. 율리나스타틴(및 그의 변이체)의 융합 단백질이라는 개념은 US20080181892, US5541288, 및 US20080255025에 개시되어 있다. 어떤 UTI 융합 단백질이 CN 103044554A에 개시되어 있다. CN 103044554A의 융합 단백질들은 Fc 도메인의 특이적인 변이체에 관한 것인데, Fc 매개된 암리 효과(ADCC, CDC)를 회피하기 위한 것으로 추정된다. 본 발명자들은 놀랍게도 암생형 IgG1을 갖는 UTI-Fc가 잘 관용되고 유의적으로 반감기가 증가된 것을 발견하였다. 또한, CN 103044554A의 UTI 융합 단백질에 비해, 본 발명의 UTI 융합 단백질들, 특히 SEQ ID NO:1은 훨씬 높은 열 안정성을 갖는 것으로 입증되었다.

[0006] 본 발명은 UTI 융합 단백질, 이를 함유하는 의약 조성물, 이의 제조방법 및 용도에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

발명의 개요

[0007] 본 발명은 UTI 도메인 및 상기 UTI 도메인과 작동적으로 링크된(operatively linked) 융합 파트너를 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다. 본 발명은 UTI 도메인 및 상기 UTI 도메인과 작동적으로 링크된 Fc 도메인을 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명에 설명된 바와 같은 분리된 UTI 융합 단백질을 제공한다.

[0008] 몇몇 구체예에서 본 발명은 SEQ ID NO: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 및 29를 포함하는 서열을 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 SEQ ID NO:1을 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 SEQ ID NO:3을 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 SEQ ID NO:5를 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 SEQ ID NO:7을 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 SEQ ID NO:9를 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 SEQ ID NO:11을 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 SEQ ID NO:13을 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 SEQ ID NO:15를 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 SEQ ID NO:17을 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 SEQ ID NO:19를 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 SEQ ID NO:21을 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 SEQ ID NO:23을 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 SEQ ID NO:25를 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 SEQ ID NO:27을 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명은 SEQ ID NO:29를 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다.

[0010] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 본 발명은 본 발명에 설명된 UTI 융합 단백질을 비롯한 UTI 융합 단백질을 인코딩하는 핵산 서열을 제공한다. 또한, 본 발명은 SEQ ID NO:2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 및 30로서 제시되는 DNA 서열을 제공한다. 일 구체예에서, UTI 융합 단백질을 인코딩하는 핵산은 상기 핵산이 작동적으로 링크된 컨트롤 서열을 함유하는 벡터도 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 UTI 융합 단백질을 인코딩하고 상기 융합 단백질 분자가 발현되는 조건 하에 숙주 세포를 유지하는 핵산 서열을 포함하는 숙주 세포, 예컨대 포유동물, 곤충, 대장균 또는 효모 세포도 제공한다.

[0011] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 본 발명에 설명된 UTI 융합 단백질 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 의약 조성물을 제공한다.

[0012] 본 발명의 추가 구체예에 따라, 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명에 설명된 UTI 융합 단백질의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, UTI-관련 질환의 치료방법이 제공된다.

[0013] [0012] 즉, 본 발명은 의약의 제조를 비롯해 의약으로서의 UTI 융합 단백질의 용도, 및 본 발명에 설명된 UTI-관련 질환의 치료를 위한 본 발명에 설명된 UTI 융합 단백질의 용도를 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0014] [0013] 도 1. UTI 도메인의 구조와 글리코실화 자리.
- [0014] 도 2. 변형된 링커를 입증하는 2개의 UTI-Fc 구조물.
- [0015] 도 3. 본 발명의 다양한 UTI-Fc 구조물들.
- [0016] 도 4. UTI 융합 구조물에 사용된 DNA 어셈블 전략(SLIC).
- [0017] 도 5. UTI 및 UTI-Fc1, SEQ ID NO:1에 의한 프로테아제 활성(트립신)의 억제.
- [0018] 도 6. UTI-Fc1, UFC1, SEQ ID NO:1에 의한 프로테아제 활성(키모트립신)의 억제.
- [0019] 도 7. UTI-Fc1, UFC1, SEQ ID NO:1에 의한 프로테아제 활성(다중 프로테아제)의 억제.
- [0020] 도 8. UTI 및 UTI-Fc1, UTI-Fc, SEQ ID NO:1에 의한 시토카인 분비(IL-6)의 억제.
- [0021] 도 9. UTI 융합 단백질의 정제 수율.
- [0022] 도 10. C3H 마우스에서 LPS-유도된 C5a에 미치는 SEQ ID NO:1의 효과.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] **발명의 상세한 설명**
- [0016] [0023] 본 발명은 UTI 도메인 및 상기 UTI 도메인과 작동적으로 링크된 융합 파트너를 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공한다. 본 발명의 UTI 융합 단백질들은 트립신을 비롯한 프로테아제에 대해 저해 효과를 갖는다.
- [0017] [0024] 몇몇 구체예에서 융합 파트너는 Fc 폴리펩티드이다. 몇몇 구체예에서 융합 파트너는 인간 Fc 폴리펩티드이다. 몇몇 구체예에서 융합 파트너는 인간 Fc 폴리펩티드의 유사체(들)이다. 몇몇 구체예에서 융합 파트너는 인간 Fc 폴리펩티드의 단편(들)이다. 다른 구체예에서 융합 파트너는 마우스 Fc 폴리펩티드이다. 또 다른 구체예에서 융합 파트너는 래트의 Fc 폴리펩티드이다.
- [0018] [0025] 몇몇 구체예에서 융합 파트너는 인간 알부민이다. 몇몇 구체예에서 융합 파트너는 인간 알부민의 유사체이다. 몇몇 구체예에서 융합 파트너는 변형된 인간 알부민이다. 몇몇 구체예에서 융합 파트너는 인간 알부민의 단편이다.
- [0019] [0026] 몇몇 구체예에서 UTI 도메인은 인간 UTI(hUTI)이다. 몇몇 구체예에서 UTI 도메인은 hUTI의 유사체이다. 몇몇 구체예에서 UTI 도메인은 hUTI의 단편이다. 몇몇 구체예에서, UTI 융합 단백질은 야생형 hUTI 도메인을 포함한다.
- [0020] [0027] 몇몇 구체예에서, UTI 융합 단백질은 야생형 인간 UTI 도메인 및 인간 Fc 도메인을 포함한다. 몇몇 구체예에서, UTI 융합 단백질은 야생형 hUTI 도메인, 및 링커 도메인, 및 인간 Fc 도메인을 포함한다.
- [0021] [0028] 몇몇 구체예에서, UTI 융합 단백질은 야생형 인간 UTI 도메인 및 인간 알부민 또는 그의 유사체 또는 그의 단편을 포함한다. 몇몇 구체예에서, UTI 융합 단백질은 야생형 hUTI 도메인, 링커 도메인, 및 인간 알부민 또는 그의 유사체 또는 그의 단편을 포함한다.
- [0022] [0029] 몇몇 구체예에서, Fc 도메인은 인간 세포 상에서 Fc 수용체에 결합한다. 몇몇 구체예에서, 이 분자의 혈청 반감기는 UTI 도메인 단독의 혈청 반감기보다 훨씬 더 길다. 몇몇 구체예에서, 이 분자의 UTI 도메인의 프로테아제 저해 활성은 UTI 도메인 단독의 그것과 동일하거나 더 크다. 몇몇 구체예에서, 이 분자를 마우스에게 투여하자 비제한적인 예로서 면역 세포의 활성화 감소 또는 시토카인 또는 케모카인의 생성, 분비 또는 활성의 감소를 비롯하여 염증 반응이 감소되었다.
- [0023] [0030] UTI 도메인은 링커 도메인에 의해 융합 파트너에 작동적으로 링크되는 것으로 이해된다.
- [0024] [0031] 본 발명은 a) Fc 도메인, b) Fc 도메인의 유사체, 및 c) Fc 도메인의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드에 융합된 UTI 도메인을 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공하는 것으로, 여기서 상기 UTI 도메인은 링커 도메인에 의해 상기 Fc 도메인, 그의 유사체 또는 그의 단편에 융합된 것이다. 본 발명은 a) Fc

도메인, b) Fc 도메인의 유사체, 및 c) Fc 도메인의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드에 융합된 hUTI 도메인을 포함하는 UTI 융합 단백질을 제공하는 것으로, 여기서 상기 hUTI 도메인은 링커 도메인에 의해 상기 Fc 도메인, 그의 유사체 또는 그의 단편에 융합된 것이다.

[0025] [0032] 본 발명의 융합 단백질에는 온전한 항체의 절단에 의해 제조되었건 그 밖의 다른 수단에 의해 제조되었건 모노머 형태 및 멀티머 형태를 갖는 단백질이 포함된다.

[0026] [0033] '멀티머' 및 '멀티머의(multimeric)"라는 용어는 Fc 도메인들 또는 Fc 도메인들을 포함하는 분자가 공유적, 비공유적 또는 공유적 상호반응과 비공유적 상호반응 양자를 모두 갖는 2개 이상의 폴리펩티드 사슬을 포함하는 것인 단백질을 가리킨다. 멀티머라는 용어에는 다이머도 포함된다.

[0027] [0034] "다이머"라는 용어는 Fc 도메인 또는 Fc 도메인을 포함하는 분자가 공유적, 비공유적으로 연관되거나 또는 공유적 상호반응과 비공유적 상호반응의 양자 모두를 갖는 2개의 폴리펩티드 사슬을 갖는 단백질을 가리킨다. 즉 "다이머"라는 용어는 2개의 Fc 도메인이 공유적, 비공유적으로 연관되거나 또는 공유적 상호반응과 비공유적 상호반응의 양자 모두를 갖는 UTI 융합 단백질을 가리킨다. 보다 구체적으로, "다이머"라는 용어는 2개의 Fc 도메인이 공유적으로 연관되어 있는 UTI 융합 단백질을 가리킨다.

[0028] [0035] 본 발명은 a) 알부민, b) 알부민 유사체, c) 알부민의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드에 융합된 UTI 도메인을 포함하는, UTI 융합 단백질을 제공한다. 본 발명은 또한 a) 인간 알부민, b) 알부민 유사체, c) 인간 알부민의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드에 융합된 hUTI 도메인을 포함하되, 상기 hUTI가 링커 도메인에 의해 알부민, 그의 유사체, 또는 그의 단편에 융합된 것인, UTI 융합 단백질도 제공한다.

용어의 정의

[0030] [0036] 본 명세서와 청구범위에서 사용되는 용어들은 달리 언급되지 아 하기에서 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0031] [0037] 본 발명에서 "링크된", "융합된", 또는 "융합"이라는 용어들은 호환적으로 사용된다.

[0032] [0038] 이들 용어들은 화학적 컨쥬게이션 또는 재조합을 의미하는, 2개 이상의 요소 또는 성분 또는 도메인들이 한데 연결되는 것을 가리킨다. 화학적 컨쥬게이션 방법은 기술 분야에 공지이다.

[0033] [0039] "융합 단백질"은 서로 공유적으로 링크된 2개 이상의 부분들을 갖는 폴리펩티드를 일컫되, 상기 부분들 중 1개 이상은 다른 단백질로부터 유래한 것이다. 이들 2개의 부분들은 단일 웨이드 결합에 의해 직접 링크되거나(예컨대 상기 부분들이 서로 직접 링크됨) EH는 1개 이상의 아미노산 잔기를 함유하는 웨이드 링커를 통해 링크될 수도 있다(예컨대 상기 부분들 사이에 개재하는 아미노산 또는 아미노산 서열에 의해). 일반적으로, 이들 2개의 부분들과 링커를 인코딩하는 DNA는 상호 리딩 프레임 내에 존재할 것이며 재조합 기술을 이용하여 제조된다.

[0034] [0040] "UTI 도메인"은 UTI의 활성을 모방하는 단백질 또는 웨이드이다. 본 발명의 UTI 도메인은 자연발생된 서열 또는 이들이 유래된 본래의(native) 서열이 변화되면서도 본래 서열의 목적하는 활성을 유지하도록 변경될 수 있다. 바람직한 UTI 도메인은 본래의 인간 UTI(hUTI), 이의 유사체, 및 변이체이다. hUTI의 변이체는 보존적 치환을 비롯하여, 본래 hUTI의 필수적인 구조적 특징이 아니거나 기능적 활성을 제공하는 하나 이상의 아미노산을 대체 또는 변형하는 것을 포함한다. hUTI의 변이체는 필수적인 구조적 특징이 아니거나 기능적 활성을 제공하는 하나 이상의 아미노산을 본래의 hUTI로부터 제거하거나 hUTI에 삽입하는 것을 포함한다. hUTI의 변이체는 본래의 hUTI의 하나 이상의 아미노산을 대체 또는 변형시켜 하나 이상의 특징 또는 활성을 변형시키는 것을 포함한다. hUTI의 변이체는 본래의 hUTI에서 하나 이상의 아미노산을 제거하거나 hUTI에 하나 이상의 아미노산을 삽입하여 하나 이상의 UTI 특징 또는 활성을 변형하는 것을 포함한다. hUTI의 변이체는 본래의 인간 UTI에서 글리코실화 자리를 제거 또는 변경시키는 것을 포함한다. hUTI의 변이체는 하나 이상의 쿠니츠 도메인을 제거 또는 변경시키는 것을 포함한다. hUTI의 변이체는 위치-지향된 돌연변이 및 PCR-매개된 돌연변이와 같은 표준 기술에 의해 도입될 수 있다.

[0035] [0041] 재조합 hUTI 도메인의 아미노산 잔기 서열을 SEQ ID NO:31으로 나타내었다. 일반적으로, UTI 도메인은 SEQ ID NO:31으로 나타낸 재조합 hUTI 도메인과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열을 포함한다.

[0036] [0042] "Fc 도메인"은 첫 번째 불변부 면역글로불린 도메인 및 몇몇 경우 한지의 일부 또는 한지 전체를

제외한, 항체의 불변부를 포함하는 폴리펩티드이다. 따라서, Fc 도메인은 모노머 형태이건 멀티머 형태이건, 항체의 비-항원 결합부를 가리킨다. Fc 도메인이 유래하는 항체는 인간 기원인 것이 바람직하며 여하한 면역글로불린이어도 무방하나, IgG1 및 IgG2가 바람직하다.

[0037] [0043] Fc 도메인은 중쇄의 헌지 영역을 포함한다. 본 발명에서 "헌지" 또는 "헌지 영역" 또는 "항체 헌지 영역" 또는 "면역글로불린 헌지 영역"이라 함은 파파인 절단부의 바로 상류에 위치하는, 항체의 제1 불변 도메인과 제2 불변 도메인 사이의 아미노산을 포함하는 유연한 폴리펩티드를 의미한다. 따라서, IgG의 경우, Fc 도메인은 CH1과 CH2 사이의 헌지 영역 및 면역글로불린 도메인 CH2 및 CH3을 포함한다. Fc 영역의 경계는 가변적일 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 대체로 그의 카르복시-말단을 향해 C226 또는 P230 잔기를 포함하는 것으로 정의되며, 여기서 상기 넘버링은 EU 인덱스 및 Kabat에 따라 매겨진 것이다. 몇몇 구체예에서, 예컨대 하나 이상의 Fc γR 수용체 또는 FcRn 수용체에 대한 결합을 변경시키는 것과 같이 Fc 도메인의 아미노산을 변형시킨다. 이에 대해서는 이하에 상세히 설명한다.

[0038] [0044] 따라서, 특정 구체예에서, Fc 도메인이라는 용어는 트렁케이트되거나, 치환, 결실 및/또는 삽입에 의해 변형될 수 있는 헌지 영역을 포함하며 변형되거나 변형되지 않은 헌지 영역은 링커 도메인의 결합 부위가 될 수 있다.

[0039] [0045] "Fc 도메인의 유사체"는 본래의 Fc로부터 변형된 것이지만 구조(salvage) 수용체에 대한 결합 자리를 여전히 포함하는 문자 또는 서열을 가리킨다. Fc 도메인의 유사체라는 용어는 본래의 비인간 Fc로부터 인간화된 문자 또는 서열을 포함한다. Fc 도메인의 유사체라는 용어는 또한 다이설파이드 형성, 숙주 세포와의 비호환성(incompatibility), 발현 후 N-말단 이질성, 안정성, 글리코실화, 보체와의 상호반응, Fc 구조 수용체에 대한 결합 및/또는 Fc γ 수용체와의 상호반응에 영향을 미치거나 이에 연관된 하나 이상의 본래의 Fc 잔기가 결실되거나 또는 변형된 문자 또는 서열도 포함한다.

[0040] [0046] "Fc 도메인의 단편들" 또는 "Fc 도메인의 단편"이라는 용어는 본 발명의 융합 단백질에 의해 요구되는 구조적 특징이나 기능적 활성을 구성하지 않는 부위가 1개 이상 제거된 본래의 Fc를 의미한다. Fc 도메인의 단편들은 본래의 Fc로부터 잔기를 결실, 또는 본래의 Fc를 트렁케이트하는 것을 포함하며 나머지 잔기들을 치환하는 것도 포함할 수 있다. 삽입 또는 변경된 잔기들(예컨대, 치환된 잔기)은 천연의 아미노산이거나 변경된 아미노산, 펩티도미메틱, 비천연 아미노산, 또는 D-아미노산일 수 있다

[0041] [0047] 일반적으로, Fc 도메인은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE, 또는 IgM, 특히 인간 IgG1 또는 IgG2과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 서열을 포함한다.

[0042] [0048] Fc 도메인이라는 용어에는 본래의 Fc 및 Fc의 유사체가 포함되며, 온전한 항체의 분해에 의해 제조된 것이건 그 밖의 다른 수단에 의해 제조된 것이건 간에 모노머 형태와 멀티머 형태를 모두 포함한다.

[0043] [0049] 특정 구체예에서, Fc 도메인은 적어도 헌지 도메인(상부, 중부 및/또는 하부 헌지 영역), CH2 도메인(또는 그의 변이체 또는 단편), 및 CH3 도메인(또는 그의 변이체 또는 단편)를 포함한다. 또 다른 구체예에서, Fc 도메인은 헌지 도메인(상부, 중부 및/또는 하부 헌지 영역), CH2 도메인(또는 그의 변이체 또는 단편), CH3 도메인(또는 그의 변이체 또는 단편), 및 CH4 도메인(또는 그의 변이체 또는 단편)으로 구성된다. 또 다른 특정 구체예에서, Fc 도메인은 헌지 도메인(상부, 중부 및/또는 하부 헌지 영역) 및 CH2 도메인으로 구성된다. 또 다른 구체예에서, Fc 도메인은 헌지 도메인(상부, 중부 및/또는 하부 헌지 영역) 및 CH3 도메인(또는 그의 변이체 또는 단편)으로 구성된다. 또 다른 구체예에서, Fc 도메인은 CH2 도메인(또는 그의 변이체 또는 단편), 및 CH3 도메인(또는 그의 변이체 또는 단편)으로 구성된다. 또 다른 구체예에서, Fc 도메인은 완전한 CH2 도메인 및 완전한 CH3 도메인으로 구성된다. 또 다른 구체예에서, Fc 도메인은 완전한 CH2 도메인 및 완전한 CH3 도메인으로 구성된다. 일 구체예에서, 본 발명의 Fc 도메인은 기술 분야에서 FcRn 결합에 필요한 것으로 알려진 Fc 분자의 일부분을 적어도 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 Fc 도메인은 기술 분야에서 단백질 A 결합에 필요한 것으로 알려진 Fc 분자의 일부분을 적어도 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 Fc 도메인은 기술 분야에서 단백질 G 결합에 필요한 것으로 알려진 Fc 분자의 일부분을 적어도 포함한다.

[0044] [0050] 본 발명에 따라, Fc 도메인은 일반적으로 면역글로불린 중쇄의 Fc 도메인의 전부 또는 일부를 포함하는 폴리펩티드를 가리킨다. 전술한 바와 같이, 이의 비제한적인 예로는 헌지 영역 전체, CH1, CH2, 및/또는 CH3 도

메인을 포함하는 폴리펩티드 뿐만 아니라, 예컨대, 헌지, CH2 및 CH3 도메인을 포함하는 이러한 웹티드의 단편을 들 수 있다. Fc 도메인은 비제한적인 예로서 인간의 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE, 또는 IgM 항체를 비롯하여 여하한 종 및/또는 서브타입의 여하한 면역글로불린으로부터 유래할 수 있다. Fc 도메인은 IgA, IgD, 및 IgG의 마지막 2개의 불변부 면역글로불린 도메인, IgE 및 IgM의 마지막 3개의 불변부 면역글로불린 도메인, 및 이들 도메인들의 유연한 헌지부의 N-말단을 포함한다. IgA 및 IgM의 경우, Fc는 J 사슬을 포함할 수 있다.

[0045] [0051] 본 발명에서 사용된 것과 같은 Fc 도메인은 본래의 Fc 및 Fc 변이체 분자를 포함한다. Fc 변이체 및 본래의 Fc 단백질의 경우와 같이, Fc 도메인이라는 용어는 항체로부터 분해된 것이건 또는 다른 수단에 의해 제조된 것이건, 모노머 형태와 멀티머 형태를 포함한다.

[0046] [0052] 본 발명에 설명된 바와 같이, 어떠한 Fc 도메인이건 자연발생적인 면역글로불린 분자의 본래의 Fc 도메인에 비해 아미노산 서열이 변경되도록 Fc 도메인을 변형시킬 수 있다. 모종의 예시적인 구체예에서, Fc 도메인은 예컨대, Fc γ R 결합과 같은 이펙터 기능을 유지한다. 어떤 예시적인 구체예에서, Fc 도메인은 예컨대, Fc γ R 결합과 같은 이펙터 기능을 결여한다.

[0047] [0053] 본 발명의 Fc 도메인은 서로 다른 면역글로불린 분자들로부터 유래될 수 있다. 예컨대, Fc 도메인은 IgG1으로부터 유래된 CH2 및/또는 CH3 도메인 및 IgG3로부터 유래된 헌지 영역을 포함할 수 있다.

[0048] [0054] 몇몇 구체예에서, UTI 융합 단백질은 Fc 도메인을 포함한다. 본 발명의 UTI 융합 단백질들을 제조하는데 유용한 Fc 도메인들은 몇몇 상이한 소스로부터 수득가능하다. 바람직한 구체예에서, UTI 융합 단백질의 Fc 도메인은 인간의 면역글로불린으로부터 유도된다. 그러나, Fc 도메인은 예컨대 설치류(예컨대 마우스, 래트, 토끼, 기니 푸) 또는 비인간 영장류(예컨대 침팬지, 마카크) 종을 비롯한, 다른 포유동물 종의 면역글로불린으로부터 유래할 수 있다. 뿐만 아니라, UTI 융합 단백질 Fc 도메인 또는 그의 일부분은 어떤 면역글로불린 클래스로부터 유래하여도 무방하다.

[0049] [0055] 본 발명에서 "야생형" 또는 "wt" 또는 "본래의(native)" 등의 용어는 대립유전자 가변을 비롯하여, 자연에서 발견되는 아미노산 서열 또는 a 뉴클레오티드 서열을 의미한다. 야생형 단백질, 폴리펩티드, 항체, 면역글로불린, IgG, 폴리뉴클레오티드, DNA, RNA, 등은 의도적으로 변형된 것이 아닌 아미노산 서열 또는 뉴클레오티드 서열을 갖는다.

[0050] [0056] 특정 구체예에서, 본 발명의 UTI 융합 단백질들은 링커 도메인을 이용할 수 있다. 링커 도메인은 UTI 도메인을 융합 파트너에 작동적으로 연결시키는데 이용된다.

[0051] [0057] "링커 도메인"이라는 용어는 폴리펩티드 링커, 비-펩티드 링커 및 이의 조합을 가리킨다. 특히, 링커 도메인은 폴리펩티드일 수 있다. 본 발명에서 "링커 도메인"이라는 용어는 2개의 도메인을 선형 서열로 연결하는 서열을 가리킨다. 본 발명에서, "폴리펩티드 링커"라는 용어는 2개의 도메인을 폴리펩티드 사슬의 선형 아미노산 서열로 연결하는 웹티드 또는 폴리펩티드 서열(예컨대, 합성 웹티드 또는 폴리펩티드 서열)을 가리킨다. 예컨대, 폴리펩티드 링커를 이용하여 UTI 도메인을 Fc 도메인에 연결할 수 있다. 좋기로는, 이러한 폴리펩티드 링커들은 폴리펩티드 분자에 대한 유연성을 제공할 수 있는 것이 바람직하다. 본 발명의 UTI 융합 단백질은 웹티드 링커를 비롯하여 링커 도메인을 포함할 수 있다.

[0052] [0058] 예컨대, 링커 도메인은 예컨대 UTI 도메인과 Fc 도메인을 링크시키는 것과 같이, 폴리펩티드 링커의 선형 아미노산 서열로 2개의 도메인을 연결시키는데 이용될 수 있다. 특정 구체예에서, 링커 도메인은 UTI 도메인을 Fc 도메인에 연결하는데 이용가능하다. 링커 도메인은 도메인들을 어떤 순서로든 연결하는데 이용될 수 있다. 예컨대, 몇몇 구체예에서 링커는 UTI 도메인과 Fc 도메인은 UTI-링커-Fc의 순서로 연결하는 한편, 다른 구체예에서는 링커가 UTI 도메인과 Fc 도메인을 Fc-링커-UTI로 연결하며, 이 때 폴리펩티드 영역은 N-말단으로부터 C-말단으로 표시된 것이다. 예시적인 폴리펩티드 링커는 소위 Gly-Ser 폴리펩티드 링커라 칭해지는 글라이신과 세린 잔기로 이루어진 것들을 포함한다. 본 발명에서, "Gly-Ser 폴리펩티드 링커"라 함은 글라이신 및 세린 잔기로 이루어진 웹티드를 가리킨다. 예시적인 Gly-Ser 폴리펩티드 링커는 아미노산 서열 Ser(Gly_nSer)_n를 포함하며, 여기서 n은 1 내지 10의 정수(각각 SEQ ID NO:33-42에 대응)를 나타낸다. 일 구체예에서, UTI 융합 단백질은 n=1인 1개 또는 2개의 Gly-Ser 폴리펩티드 링커(들)을 나타낸다. 일 구체예에서, UTI 융합 단백질은 n=2인 1개 또는 2개의 Gly-Ser 폴리펩티드 링커(들)을 나타낸다. 일 구체예에서, UTI 융합 단백질은 n=3인 1개 또는 2개의 Gly-Ser 폴리펩티드 링커(들)을 나타낸다. 일 구체예에서, UTI 융합 단백질은 n=4인 1개 또는 2개의 Gly-Ser 폴리펩티드 링커(들)을 나타낸다. 일 구체예에서, UTI 융합 단백질은 n=5인 1개 또는 2개의 Gly-Ser 폴리펩티드 링커(들)을 나타낸다.

리펩티드 링커(들)을 나타낸다. 일 구체예에서, UTI 융합 단백질은 n=6인 1개 또는 2개의 Gly-Ser 폴리펩티드 링커(들)을 나타낸다. 일 구체예에서, UTI 융합 단백질은 n=7인 1개 또는 2개의 Gly-Ser 폴리펩티드 링커(들)을 나타낸다. 일 구체예에서, UTI 융합 단백질은 n=8인 1개 또는 2개의 Gly-Ser 폴리펩티드 링커(들)을 나타낸다. 일 구체예에서, UTI 융합 단백질은 n=9인 1개 또는 2개의 Gly-Ser 폴리펩티드 링커(들)을 나타낸다. 일 구체예에서, UTI 융합 단백질은 n=10인 1개 또는 2개의 Gly-Ser 폴리펩티드 링커(들)을 나타낸다.

[0053] [0059] 또 다른 예시적인 링커를 SEQ ID NO:43에 나타내었다.

[0054] [0060] "포함하는(comprising)"이라는 용어는 화합물, 즉 융합 단백질이 부가적인 아미노산을 N-말단이나 C-말단 중 어느 하나 또는 양 말단에 포함할 수 있음을 의미한다. 물론, 이들 부가적인 아미노산은 화합물, 즉 융합 단백질의 활성을 유의적으로 간섭해서는 아니된다.

[0055] [0061] "아미노산"이라는 용어는 자연발생적인 아미노산과 합성 아미노산 뿐만 아니라 자연발생적인 아미노산과 유사한 방식으로 기능하는 아미노산 미메틱과 아미노산 유사체를 가리킨다. 자연발생적인 아미노산은 유전자 코드에 의해 인코딩된 것들, 예컨대 히드록시프롤린 및 포스포세린과 같이 나중에 변형되는 인코딩된 아미노산이다. 아미노산 유사체는 자연발생적인 아미노산과 동일한 기초 화학구조, 즉 탄소 원자가 수소 원자, 카르복실기, 아미노기 및 R기에 결합되어 있는 구조를 갖는 것인 화합물, 즉 융합 단백질을 가리킨다. 아미노산 유사체는 변형된 R기를 가지거나 변형된 펩티드 골격을 갖지만, 자연발생적인 아미노산과 동일한 기본 화학 구조를 유지한다.

[0056] [0062] "아미노산 치환"이라는 용어는 소정의 또는 천연 아미노산 서열 중의 적어도 하나의 기존 아미노산 잔기를 다른 "대체" 아미노산으로 대체시키는 것을 가리킨다.

[0057] [0063] "아미노산 삽입"이라는 용어는 하나 이상의 부가적인 아미노산을 미리 정해진 또는 본래의 아미노산 서열에 삽입하는 것을 가리킨다. 삽입은 1, 2, 3, 4, 5개 또는 최대 20개의 아미노산 잔기를 삽입하는 것일 수 있다.

[0058] [0064] "아미노산 결실"이라는 용어는 미리 정해진 또는 본래의 아미노산 서열로부터 적어도 한 개의 아미노산을 제거하는 것을 가리킨다. 결실은 1, 2, 3, 4, 5개 또는 최대 20개의 아미노산 잔기를 결실시키는 것일 수 있다.

[0059] [0065] "폴리펩티드," "펩티드," 및 "단백질"이라는 용어는 본 발명에서 호환적으로 사용되며 아미노산 잔기들의 폴리머를 가리킨다. 이 용어들은 1개 이상의 아미노산이 비천연 아미노산, 합성 아미노산 또는 아미노산 미메틱인 아미노산 폴리머에도 적용된다.

[0060] [0066] "핵산"이라는 용어는 단일 가닥 또는 이중 가닥 형태의 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드 및 이들의 폴리머를 가리키는 것이다. "핵산"이라는 용어는 유전자, 뉴클레오티드, 폴리뉴클레오티드, cDNA, DNA, 및 mRNA와 호환적으로 사용된다. 달리 명시하지 않는 한, 이 용어는 천연 핵산과 유사한 결합 특성을 갖는 천연 뉴클레오티드의 공지 유사체를 함유하는 핵산을 포괄한다. 달리 명시되지 않는 한, 특정 뉴클레오티드 서열은 또한 보존적으로 변형된 그의 변이체(예컨대, 퇴축 코돈 치환을 함유하는 것들) 및 상보적인 서열 그리고 특별히 설명된 서열 역시도 포함한다.

[0061] [0067] 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 변형되지 않은 RNA 또는 DNA 또는 변형된 RNA 또는 DNA일 수 있는, 여하한 폴리리보뉴클레오티드 또는 폴리데옥시리보뉴클레오티드로 구성될 수 있다. 예컨대, 폴리뉴클레오티드는 단일 가닥 또는 이중 가닥 영역, 혼합형 단일 가닥 또는 이중 가닥 영역으로 이루어질 수 있다. 이에 더해, 폴리뉴클레오티드는 RNA 또는 DNA를 함유하거나 또는 RNA와 DNA 양자 모두를 함유하는 삼중 가닥 영역일 수 있다. 변형된 폴리뉴클레오티드는 트리틸화된 염기 또는 이노신과 같은 혼치 않은 염기와 같은 변형된 염기를 포함한다. RNA와 DNA에 대해서 다양한 변형이 가능할 수 있으므로, 폴리뉴클레오티드는 화학적으로, 효소적으로 또는 대사적으로 변형된 형태를 포함한다.

[0062] [0068] "유도된" 또는 "유도체"라는 용어는 고리 부분(cyclic portion), 예컨대 시스테이닐 잔기들 사이에 가교된 화합물 즉 융합 단백질, 하나 이상의 펩티딜 결합이 비-펩티드 결합에 의해 치환되거나, 또는 N-말단은 NRR₁, NRC(O)R₁, NRC(O)OR₁, NHC(O)NHR₁, NRS(O)₂R₂, 숙신아미드 따는 다른 기(여기서 R 및 R₁은 본 명세서에서 정의됨)에 의해 치환되고 및/또는 C-말단은 C(O)R₃ 또는 NR₄R₅에 의해 치환된 화합물 즉 융합 단백질, 및 아미노산 부분이 선택된 측쇄 또는 말단 잔기와 반응할 수 있는 물질로 처리됨으로 해서 변형된 화합물 즉 융합 단백질을 가리킨다. R은 수소 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R₁은 수소 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으

로부터 선택되며, R_2 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 및 임의 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다; R_3 는 수소, C_{1-6} 알킬, 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_4 는 수소 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며; R_5 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{3-8} 시클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는 R_4 및 R_5 는 이들이 결합한 질소와 함께 N, O 및 S로부터 선택된 1개의 부가적인 고리 헤테로원자를 임의로 갖는 4내지 7원의 포화 고리를 형성한다.

[0063] [0069] " C_{1-6} 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자의 직선 또는 분지형 알킬 사슬을 가리킨다.

[0064] [0070] " C_{3-8} 시클로알킬"은 모노시클릭, 또는 바이시클릭의 포화 또는 부분(완전히가 아니라) 불포화된 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 고리를 가리키며 여기에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등이 포함된다. 이 용어는 벤조융합된(benzofused) 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함하는 것으로 이해된다.

[0065] [0071] "임의 치환된 페닐"이라는 용어는 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 시아노 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기에 의해 임의 치환된 페닐기를 가리킨다.

[0066] [0072] 제조

[0067] [0073] 본 발명의 화합물, 즉, 융합 단백질들은 표준 합성법, 재조합 DNA 기술 또는 웨티드와 융합 단백질을 제조하는 그 밖의 방법에 의해 만들 수 있다. 예시적인 일 공정에서 hUTI 도메인은 UTI 도메인과 Fc 도메인 및 여하한 링커 도메인을 인코딩하는 DNA 구조물의 발현에 의해 Fc 도메인에 공유적으로 링크된다.

[0068] [0074] UTI 융합 단백질을 만드는 다른 방법들도 구상할 수 있다. 몇몇 구체예에서, 도메인 배향(orientation)을 변경시켜 FcR 결합을 유지하면서 활성 UTI 도메인을 갖는 Fc-UTI 분자 또는 UTI-Fc 분자 또는 UTI-Fc-UTI 분자를 구축할 수 있다.

[0069] [0075] 몇몇 구체예에서, UTI 융합 단백질은 FcRn(Fc 신생아 수용체)에 결합한 후 융합 단백질이 세포내이입(endocytosis)를 수행할 수 있게 하는 야생형 Fc 도메인을 포함한다. 따라서, 본 발명은 개시된 UTI 융합 단백질을 제조하기 위한 방법을 더 제공한다. 이러한 방법들은 본 발명의 UTI 융합 단백질을 인코딩하는 분리된 핵산(들)을 함유하는 숙주 세포를 배양하는 것을 포함한다. 통상의 기술자라면 인식하겠지만, 이것은 UTI 융합 단백질의 성질에 따라, 다양한 방식으로 수행될 수 있다. 몇몇 구체예에서, 본 발명의 UTI 융합 단백질을 제조 및 분리할 수 있다.

[0070] [0076] 일반적으로, 본 발명의 UTI 융합 단백질을 인코딩하는 핵산이 제공된다. 이러한 폴리뉴클레오티드는 UTI 도메인, 융합 파트너, 및 여하한 링커 도메인을 인코딩한다. 본 발명은 또한 개시된 폴리뉴클레오티드 및 이러한 폴리뉴클레오티드에 상보적인 핵산 서열로부터 유래된 올리고뉴클레오티드 단편들도 포함한다.

[0071] [0077] 폴리뉴클레오티드는 RNA 또는 DNA 형태일 수 있다. DNA, cDNA, 게놈 DNA, 핵산 유사체, 및 합성 DNA 형태의 폴리뉴클레오티드들은 모두 본 발명의 범위에 속한다. DNA는 이중-가닥 또는 단일-가닥일 수 있고, 단일 가닥일 경우, 코딩(센스) 가닥이거나 비-코딩(안티-센스) 가닥일 수 있다. 폴리펩티드를 인코딩하는 코딩 서열은 본 발명에서 제공된 코딩 서열과 동일한 것이거나, 또는 유전자 코드의 중복 또는 퇴축의 결과로 인해, 본 발명에서 제공된 DNA와 동일한 폴리펩티드를 인코딩하는 다른 코딩 서열일 수도 있다.

[0072] [0078] 몇몇 구체예에서, 본 발명의 UTI 융합 단백질들을 인코딩하는 핵산(들)을, 염색체외(extrachromosomal) 이거나 또는 이것이 도입되는 숙주 세포의 게놈 내로 통합되도록 고안된 발현 벡터 내로 혼입시킨다. 발현 벡터는 여하한 수의 적절한 조절 서열(비제한적인 예로서 전사 및 번역 제어 서열, 프로모터, 리보솜 결합 자리, 인핸서, 복제 오리진 등) 또는 기타 성분(선택 유전자 등)을 함유할 수 있으며, 이들 모두 기술 분야에 잘 알려진 바와 같이 작동적으로 링크된다. 몇몇 경우 2개의 핵산이 사용되며 이들은 각기 상이한 발현 벡터 내로 도입되거나(예컨대 중쇄는 제1 발현 벡터로, 경쇄는 제2 발현 벡터로) 또는 동일한 발현 벡터 내로 함께 도입될 수 있다. 통상의 기술자라면 조절 서열의 선택을 비롯하여 발현 벡터(들)의 설계가 숙주 세포의 선택, 목적하는 단백질의 발현 수준과 같은 인자들에 따라 달라질 수 있음을 이해할 것이다.

[0073] [0079] 일반적으로, 핵산 및/또는 발현 벡터는 적절한 숙주 세포 내로 도입되어, 핵산 분자(들)이 하나 이상의 발현 조절 요소(예컨대 벡터 내의, 세포 내 프로세스에 의해 만들어진 구조물 중, 숙주 세포 게놈 내로 통합됨)에 작동적으로 링크되도록, 선택된 숙주 세포에 적합한 여의 방법(예컨대 형질전환, 트랜스펙션, 전기영동, 감염)에 의해 재조합 숙주 세포를 만들 수 있다. 결과적인 재조합 숙주 세포는 발현에 적합한 조건(예컨대 인ду서 존재 하, 적절한 비인간 동물에서, 적절한 염, 성장인자, 항생제, 영향 보충제 등이 보강된 적절한 배양 배

지에서)에서 유지됨으로 해서, 인코딩된 폴리펩티드(들)을 생산할 수 있다. 몇몇 경우, 중쇄는 한 세포에서 경쇄는 다른 세포에서 만들어진다.

[0074] [0080] 발현용 숙주로서 이용가능한 포유동물 세포주들이 기술분야에 알려져 있으며 비제한적인 예로서 차이나즈 햄스터 난소(CHO) 세포, HEK 293 세포, NSO 세포, HeLa 세포, 베이비 햄스터 신장(BHK) 세포, 원숭이 신장 세포(COS), 인간 간세포 암종 세포(예컨대, Hep G2), 및 그 밖의 다수의 세포주들을 비롯한 많은 불멸화 세포주들을 미국 버지니아 마나사스에 소재하는 American Type Culture Collection(ATCC)로부터 구득할 수 있다. 비제한적인 예로서 박테리아, 효모, 곤충 및 식물을 비롯한 비포유동물 세포들도 재조합 항체를 발현하는데 이용 가능하다. 몇몇 구체예에서, 항체들은 소나 닭과 같은 트랜스제닉 동물에서 생산될 수 있다.

[0075] [0081] 일 구체예에서, 본 발명의 융합 단백질들은 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된다. 본 발명의 뉴클레오티드 서열들은 클로닝, 유전자 치료, 단백질 발현 및 정제, 돌연변이 도입, 필요에 따라 숙주의 DNA 예방접종, 예컨대 수동 면역, PCR, 프라이머 및 프로브 생산을 위한 항체 생산, siRNA 설계 및 생산 등과 같은 몇가지 응용 분야에 이용될 수 있다. 일 구체예에서, 본 발명의 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO:2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 또는 32으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열을 포함하거나, 이를 서열로 이루어지거나, 또는 이를 서열로 기본적으로 이루어진다.

[0076] [0082] 일 구체예에서, 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO:2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 또는 32에 제시된 뉴클레오티드 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일 구체예에서, 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO:2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 또는 32에 제시된 뉴클레오티드 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 동일한 인접(cocontiguous) 뉴클레오티드 서열을 포함한다.

[0077] [0083] 본 발명의 바람직한 UTI 융합 단백질들은 인간 면역글로불린 서열로부터 유래된 서열(예컨대 적어도 하나의 Fc 도메인)을 포함한다. 그러나, 서열들은 다른 포유동물 종으로부터 유래한 서열을 하나 이상 포함할 수도 있다. 예컨대, 영장류의 Fc 도메인 또는 뉴클리아제 도메인이 대상 서열에 포함될 수 있다. 별법으로, 하나 이상의 쥐의 아미노산이 폴리펩티드 내에 존재할 수 있다. 몇몇 구체예에서, 본 발명의 폴리펩티드 서열은 면역 원성이 아니며 및/또는 감소된 면역원성을 갖는다. 본 발명의 UTI 융합 단백질들은 하나 이상의 아미노산 잔기에서, 예컨대 필수 또는 비필수 아미노산 잔기에서, 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기에 의해 대체된 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기 패밀리는 기술 분야에 알려져 있으며, 여기에는, 염기성 측쇄(예컨대, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예컨대, 아스파르트산, 글루탐산), 비전하 극성 측쇄(예컨대, 글라이신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예컨대, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄(예컨대 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예컨대 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)이 포함된다. 따라서, 결합 폴리펩티드에서 비필수 아미노산 잔기는 동일한 측쇄 패밀리의 다른 아미노산 잔기로 치환되는 것이 바람직하다. 또 다른 구체예에서, 아미노산 스트링은 순서가 다르거나 및/또는 측쇄 패밀리 멤버의 조성이 다른 구조적으로 유사한 스트링으로 치환될 수 있다. 별법으로, 또 다른 구체예에서, 예컨대 포화 돌연변이에 의해, 코딩 서열 전체 또는 일부에 돌연변이를 무작위적으로 도입할 수도 있으며, 결과적인 돌연변이주를 본 발명의 결합 폴리펩티드에 통합시켜 목적하는 표적에 결합할 수 있는 이들의 능력을 스크리닝할 수 있다.

[0078] [0084] 용도

[0079] [0085] 일 구체예에서, 본 발명은 UTI-관련 상태(UTI-related conditions)를 진단 및 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명에서 "상태", "질병" 및 "질환"이라는 용어들은 건강하지 못하거나 비정상적인 상태에 관한 것이다. "UTI-관련 상태"라는 용어는 UTI가 치료적 이점을 제공하는 상태, 질병 및 질환을 포함한다. "UTI-관련 상태"라는 용어는 면역조절 또는 염증 효과에 의해 특징지어지는 상태들을 포함한다. 특히, UTI-관련 상태라는 용어는 급성 췌장염 및 만성 췌장염을 비롯한 췌장염, 전신 염증반응 증후군, 급성 순환부전(예컨대 쇼크에 기인함), 전파형 혈관내 응집, 및 다발성 장기기능장애 증후군을 포함한다. UTI-관련 상태라는 용어는 또한 고위험군 외 과수술 환자에서의 사용도 포함한다. UTI-관련 상태라는 용어는 또한 폐, 간, 심장 또는 신장의 감염을 포함한다. UTI-관련 상태라는 용어는 또한 심한 폐혈증도 포함한다. UTI-관련 상태라는 용어는 또한 SARS 바이러스에 기인하는 급성 폐손상(ALI) 또는 급성 호흡기 디스트레스 증후군(ARDS)을 포함한다.

[0080] [0086] 일 구체예에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량, 예컨대 약학적 유효량의 본 발명에 개

시된 UTI 융합 단백질을 투여하는 것을 포함하는, UTI-관련 상태의 치료 방법을 제공한다. 특정 구체예에서, 상기 상태는 본 명세서에 특별히 언급된 것이다.

[0081] [0087] 본 발명의 의약 조성물은 제약 분야에 잘 알려진 방식으로 제조되며 활성 성분으로서 적어도 1종의 본 발명의 UTI 융합 단백질을 포함한다. 본 발명에 따라 사용된 UTI 융합 단백질의 의약 조성물은 원하는 순도의 UTI 융합 단백질을 임의의 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하여 제조한다. "약학적으로 허용가능한 부형제"라는 용어는 의약 조성물 제조시 전형적으로 사용되는 것들을 가리키며 약학적으로 순수해야 하고 사용되는 양에서 비독성이어야 한다. 이들은 일반적으로 고체, 반고체 또는 액체 물질이며 응집되어 활성 성분의 비 허클 또는 매질 기능을 할 수 있는 것들이다. 약학적으로 허용가능한 부형제의 몇몇 예는 Remington's Pharmaceutical Sciences 및 The Handbook of Pharmaceutical Excipients에서 찾아볼 수 있는데 여기에는 희석제, 비허클, 담체, 서방형 매트릭스, 안정화제, 보존제, 용매, 혼탁제, 완충제, 유화제, 염료, 추진제, 괴복제 등이 포함된다. 일반적으로 주사 또는 정맥 투여를 위해 본 발명의 UTI 융합 단백질들은 동결건조된 제형 또는 수용액 형태이다.

[0082] [0088] 약학적으로 허용가능한 부형제는 사용되는 양에서 대상자에게 무독하며, 포스페이트, 시트레이트 및 기타 유기산과 같은 완충제; 아스코르브산 및 메티오닌을 비롯한 항산화제; 보존제(예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드); 헥사메토니움 클로라이드; 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 폐놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜1 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸; 저분자량(10개 잔기 마민) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴, 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 폴리머; 글라이신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 라이신과 같은 아미노산; 글루코스, 만노스 또는 텍스트린을 비롯한 단당류, 이당류, 및 기타 탄수화물; EDTA와 같은 칼레이트화제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨과 같은 당(sugar); 나트륨과 같은 염-형성 카운터-이온; 금속 복합체(예컨대 Zn-단백질 복합체); 및/또는 비이온성 계면활성제 예컨대 TWEEN™, PLURONICS™ 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다.

[0083] [0089] 본 발명의 의약 조성물은 또한 치료하고자 하는 특정 병증에 따라, 좋기로는, 서로 약영향을 미치지 않으면서 보완적인 활성을 갖는 활성 화합물, 즉 융합 단백질을 2종 이상 함유할 수도 있다. 이러한 분자들은 의도된 목적에 효과적인 양으로 조합적으로 적절히 존재한다.

[0084] [0090] 인 비보 투여에 사용될 의약 조성물은 멸균되거나 거의 멸균되어야 한다. 이것은 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 쉽게 달성된다.

[0085] [0091] 본 발명의 UTI 융합 단백질들은 예컨대 볼루스로서 정맥 투여하거나 또는 일정 기간 동안 근육내, 복강내, 뇌척수내, 피하, 관절내, 활액내, 경막내 주사 또는 주입과 같은 연속 주입, 또는 국소 경로 또는 흡입 경로와 같은 공기 병법에 따라 대상자에게 투여된다. UTI 융합 단백질의 정맥내 투여 또는 피하 투여가 바람직하다.

[0086] [0092] "치료하다", "치료" 및 "치료하는"이라는 용어는 본 발명에 설명된 상태들의 개선을 포함한다. "치료하다", "치료" 및 "치료하는"이라는 용어는 본 발명에 설명된 상태의 현황 또는 진행을 둔화, 간섭, 정지(arresting), 제어 또는 중단시키는 모든 프로세스를 포함하지만, 그렇다고 반드시 상기 상태의 모든 증상을 완벽하게 제거하거나 상기 상태의 치유를 의미하는 것은 아니다. "치료하다", "치료" 및 "치료하는"이라는 용어는 이러한 질환의 치료적 처치(therapeutic treatment)를 포함한다. "치료하다", "치료" 및 "치료하는"이라는 용어는 이러한 질환의 예방적 처치 역시도 포함하는 것으로 의도된다.

[0087] [0093] 본 발명에서 "환자" 및 "대상자"라는 용어는 인간 및 비인간 동물, 예컨대, 마우스, 래트, 기니피그, 개, 고양이, 토끼, 소, 말, 양, 염소 및 돼지와 같은 포유동물을 포함한다. 이 용어는 또한 새, 어류, 과충류, 양서류 등도 포함한다. 보다 특정한 환자는 인간이다. 또한, 보다 특정한 환자 및 대상자는 마우스, 래트 및 개와 같은 비인간 포유동물이다.

[0088] [0094] 본 발명에서, "유효량"이라는 용어는 일회 또는 다회 투여 후, 전술한 상태로 고통받는 환자를 치료하는, 본 발명의 화합물 즉, 융합 단백질의 양을 가리키는 것이다. 유효량은 공기 기술을 이용하거나 유사한 환경에서 얻어진 결과를 관찰함으로써, 의사나 수의사와 같은 임상 전문 의료인에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 예컨대, 전문 의료인은 소망되는 치료 효과를 달성하는데 요구되는 것보다 낮은 수준으로 의약 조성물에 사용된 의약을 투약하기 시작해서 소망되는 효과가 얻어질 때까지 서서히 투여량을 높일 수 있다.

[0089] [0095] 유효량을 결정함에 있어, 진료의는 투여량 및 다음과 같은 몇몇 인자들, 예컨대: 환자의 종; 환자의 크

기, 연령 및 일반적인 건강 상태; 관련된 특이 상태, 질병 또는 질환; 해당 상태, 질병 또는 질환의 연관정도 또는 위중도, 개개 환자의 반응도; 투여된 특정 화합물, 즉 융합 단백질; 투여 방법; 투여된 제제의 생체이용 특성; 선택된 투여 레지멘; 부수적인 의약의 사용 여부; 및 기타 타당한 환경을 고려한다. 이러한 특정 양은 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 이러한 투여량은 약 60 kg 내지 약 70 kg의 체중을 갖는 평균적인 인간 대상자에 기초한 것이지만, 진료의는 체중이 상기 범위 밖인 환자(예컨대 유아)에 대해서도 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다.

- [0090] [0096] 투여량 레지멘은 원하는 반응을 제공하도록 조정된다. 치료 상황에 따라 예컨대, 단일 볼러스를 투여하거나, 여러 차례 나누어 경시적으로 투여하거나 또는 투여량을 비례적으로 경감 또는 증가시킬 수 있다.
- [0091] [0097] 비경구 조성물은 투여 용이성과 투여량의 균일성의 위해 단위 투여 제형으로 제제화될 수 있다. 본 발명에서 단위 투여 제형이라 함은 치료 대상에게 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 불연속적인 단위를 가리키며; 각각의 단위는 요구되는 약학적 담체와 함께 소망되는 치료 효과를 제조하도록 계산된 소정량의 활성 화합물, 즉 융합 단백질을 함유한다.
- [0092] [0098] 본 발명의 의약 조성물은 단위 투여 제형으로서 조성되는 것이 바람직하며, 각각의 투여분은 일반적으로 본 발명의 UTI 융합 단백질을 약 0.5 mg 내지 약 100 mg의 양으로 함유한다. "단위 투여 제형"이라는 용어는 적절한 약학적 부형제와 연계하여, 소정량의 활성 성분을 함유하는 물리적으로 불연속적인 단위를 일컫는 것으로서, 투여 레지멘에 걸쳐 이를 1개 이상 사용함으로써 원하는 치료 효과를 얻는다. 치료 투여에 영향을 주기 위해 1개 이상의 "단위 투여 제형"을 취할 수 있다.
- [0093] [0099] 본 발명에서 사용되는 UTI 융합 단백질의 유효량에 대한 예시적이고 비제한적인 범위는 약 0.1-100 mg/kg, 예컨대 약 0.1-50 mg/kg, 예컨대 약 0.1-20 mg/kg, 예컨대 약 0.1-10 mg/kg, 예를 들어 약 0.5 mg/kg, 예컨대 약 0.3 mg/kg, 약 1 mg/kg, 또는 약 3 mg/kg이다. 또 다른 구체예에서, UTI 융합 단백질은 1 mg/kg 이상의 투여량, 예컨대 1 내지 20 mg/kg의 투여량, 예컨대 5 내지 20 mg/kg의 투여량, 예컨대 8 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 본 발명에 사용된 UTI 융합 단백질의 유효량에 대한 예시적이고 비제한적인 범위는 약 1-500 mg/투여, 예컨대 약 1-100 mg/투여, 예컨대 약 1-50 mg/투여, 예컨대 약 1-10 mg/투여, 예를 들어 약 1 mg/투여, 또는 약 3 mg/투여, 또는 약 5 mg/투여이다. 일 구체예에서, UTI 융합 단백질은 주입에 의해 3일에 한 번 또는 1주일에 한 번 10 내지 500 mg/투여의 양으로 투여된다. 이러한 투여는 소망되는 치료 효과를 유지하기 위해 필요한 만큼 반복될 수 있다.
- [0094] [0100] 비제한적인 예시로서, 본 발명의 치료 방법에 따라 UTI 융합 단백질은 하루에 적어도 1회 약 0.1-100 mg/kg의 투여량, 예컨대 0.5, 0.9, 1.0, 1.1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 mg/kg의 투여량으로; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40 mg/kg의 투여량으로, 또는 별법으로 치료 개시 후 적어도 1주일에 1회 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 mg/kg의 양으로, 또는 상기의 여하한 조합으로 투여될 수 있다. 비제한적인 예로서, 본 발명에 따른 처치는 UTI 융합 단백질을 약 1-100 mg/투여의 투여량, 예컨대 1, 5, 10, 20, 30, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100 150, 200, 250, 300, 350, 또는 400 mg/투여의 투여량으로 투여한다. 치료 개시 후 하루에 적어도 1회 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40 mg/투여의 투여량으로 투여하거나 또는 이들의 조합으로 투여한다. 치료 개시 후, 적어도 1주일에 1회 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 또는 100 mg/투여의 투여량으로 투여하거나 또는 이들의 조합으로 투여한다.
- [0095] [0101] 본 발명의 UTI 융합 단백질들은 UTI-관련 질환의 치료를 비롯한 다양한 용도로 사용된다. 본 발명의 UTI 융합 단백질들은 면역계 관련 질환, 자가면역 질환, 염증 지흔, 수술후 염증 반응, 리소좀-관련 질환, 응집 질환 프로테아제-관련 질환에 이용될 수 있고, 외과수술 동안 아쥬반트 치료법으로서도 이용가능하다. 본 발명의 UTI 융합 단백질들은 췌장염(내시경-유도된 췌장염 및 급성 췌장염), 관절염, SARS, 전신 염증반응 증후군, 급성 순환부전, 패혈증, 간염, 충수염, 결장염, 장기부전, 장기 손상(췌장, 신장, 폐의 손상을 포함), 재관류 손상, 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴사, 쇼크, 허혈성 손상, 급성 폐 손상(급성 대동맥 박리에 기인한 것을 포함), 천식, 폐 염증, 폐렴(인공호흡기-관련을 포함), 파종혈관내응고(DIC), 급성 호흡곤란 증후군(ARDS), 및 전신 염증반응 증후군과 같은 질환을 치료하는데 이용될 수 있다.
- [0096] [0102] 본 발명의 UTI 융합 단백질들은 세린 프로테아제를 비롯한 프로테아제, 트립신, 키모트립신, 트롬빈, 칼

리크레인, 플라스민, 엘라스타제, 카텝신, 리파제, 히알루로니다제, 인자 IXa, Xa, XIa, 및 XIIa 및 다형 핵 백혈구 엘라스타제를 억제하는데 이용될 수 있다.

[0097] [0103] 본 발명의 UTI 융합 단백질들은 전염증성 매개자, 예컨대 시토카인, 종양괴사인자-알파, 인터류킨-1, -1 β , -4, -6 및 -8, -10 및 케모카인을 억제하는데 이용될 수 있다.

[0098] [0104] 본 발명의 UTI 융합 단백질들은 종양 침습 및 전이의 예방을 비롯한 종양 치료, 세포자멸사의 변경된 비율 및 시스플라티늄 치료시 신장 기능 상실 감소에 이용될 수 있다.

[0099] [0105] 본 발명의 UTI 융합 단백질들은 부속적 치료를 비롯한 AIDS 치료에도 이용될 수 있다.

[0100] [0106] 실시예

[0101] [0107] 본 발명을 실시하기 위한 특별 구체예를 다음에 예시하였다. 이들 예시된 실시예들은 오직 설명 목적을 위해 제공된 것으로서, 어떤 식으로든 본 발명이 이를 실시예로 제한되는 것은 아니다. 사용된 수치(예컨대 양, 온도 등)에 정확을 기하도록 노력하였으나, 물론 어느 정도의 실험 오차와 편차는 허용되어야 한다. 본 발명을 실시하는데는 달리 언급하지 않는 한, 기술 분야의 지식 범위 내에서 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 제약과 관련한 통상적인 방법이 이용될 것이다. 이러한 기술은 문헌에 전적으로 설명되어 있다. 예컨대 다음 문헌 참조: T.E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties(W.H. Freeman 및 Company, 1993); A.L. Lehninger, Biochemistry(Worth Publishers, Inc.); Sambrook, et al, Molecular Cloning: A Laboratory Manual(2nd Edition, 1989); Methods In Enzymology(S. Colowick 및 N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.); Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition(Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey 및 Sundberg Advanced Organic Chemistry 3rd Ed.(Plenum Press) Vols A 및 B(1992).

[0102] [0108] 실시예 1: UTI 융합 단백질을 인코딩하는 DNA 벡터의 구축.

[0103] [0109] 분자생물학의 실시 방법은 기술 분야에 공지이며, 예컨대 다음 문헌에 설명되어 있다: Molecular Cloning: A laboratory Manual 4th edition(Micheal Green 및 Joseph Sambrook, Cold Spring Harbor Press, 2012).

[0104] [0110] UTI-Fc1을 인코딩하는 유전자를 GeneArt 코돈-최적화된 유전자 합성 서비스를 이용하여 Life Technologies(Carlsbad, CA)로부터 주문하였다. 단백질 서열은 SEQ ID NO: 1에 제시된 바와 같으며 분비를 위해 시그널 웨티드, MGWSCIILFLVATATGVHS가 부가되어 있다. 도 1은 UTI에서 일반적으로 융합에 사용되는 부위이다. UTI-Fc1을 인코딩하는 유전자를 포유동물 발현 벡터 내로 접합시켰다. 포유동물 발현 벡터는 pSecTag2/Hygro A, pcDNA4 및 pcDNA6 vectors(Life Technologies, Carlsbad CA)을 비롯하여 기술 분야에 공지이다. 이 벡터를 제한 효소, HindIII-HF 및 EcoRI(New England Biolabs(NEB)제품)로 절단하였다. 이 단편을 발현 벡터에 접합시켜 카르베니실린 내성을 제공하고 동일한 2개의 제한 효소로 절단하였다. 삽입 몰 비율이 1:3인 벡터를 접합에 이용하였다. 접합된 DNA를 NEB에서 구득한 10-베타 화학적 경쟁자인 대장균 세포 내로 형질전환시키고, 밤새 배양시키기 위하여 LB-카르베니실린 플레이트에 도발하였다. 콜로니들을 카르베니실린과 함께 LB에서 밤새 배양하고 Qiagen's QIAprep Spin Miniprep Kit(Qiagen, Hilden, Germany)을 이용하여 미니프렙 DNA를 제작하였다. 이어서 Bio Applied Technologies Joint(BATJ, San Diego)의 DNA 시퀀싱 서비스를 이용하여 DNA를 시퀀싱하였다. 이어서 서열이 입증된 콜로니들을 BenchPro 2100 장치 및 MaxiCard(Life Technologies)를 이용하여 DNA 정제를 위해 카르베니실린이 보강된 LB 배지에서 배양시켰다.

[0105] [0111] 실시예 2: UTI-Fc 융합 단백질의 변이체를 인코딩하는 DNA 벡터의 구축

[0106] [0112] SEQ ID NOS:1-28은 몇몇 UTI-Fc 융합 단백질의 DNA 및 단백질 서열을 나타낸 것이다. 이들 UTI 융합 단백질들은 Ig 이소타입, 링커, UTI 도메인, UTI 및 Fc 도메인 순서(N- 또는 C-말단), UTI 종, Fc 종, UTI 출발/정지 잔기, 당 결합, 프로테아제 민감 부위 및 Fc 이팩터 기능을 변경시키는 변형을 포함한다. 몇몇 UTI-Fc 단백질들은 도 2 및 3에 설명되어 있다. Ser에 대한 3 가지 아미노산 변형(IgG1 Fc3Ser, C154S/P172S/P265S)을 포함하는 UTI-Fc 융합 단백질들은 다이설파이드 결합 형성 및 Fc γ R 기능을 변경시키는 돌연변이를 포함한다.

[0107] [0113] UTI-Fc 발현 구조물의 제작

[0108] [0114] 인간 Fc3Ser 도메인 및 UTI(예컨대 야생형, S10A, 및 K21S K22S 변이체)의 뉴클레오티드 서열들을 CHO 세포 발현에 대해 코돈 최적화시키고 Life Technologies(Carlsbad, CA)에 의해 합성하였다. 시퀀싱 및 접합-독립적 클로닝(SLIC: sequence and ligation-independent cloning) 방법(Li 및 Ellledge 2007 Nature Methods 4(3):251-256)을 통해 UTI 및 Fc3Ser 도메인을 어셈블함으로써 다음의 구조물들을 CHO 발현 벡터에서 만들었다:

UTI-Fc3Ser, UTI S10A-Fc3Ser, UTI K21S K22S-Fc3Ser, UTI m2-Fc3Ser, UTI L1-Fc3Ser, UTI L2-Fc3Ser(도 4A). 동종 재조합을 위해 적절한 오버행 서열과 선형화된 벡터(30 ng), UTI(100 ng) 및 Fc3Ser(100 ng) PCR 산물, 및 NEBuffer 2 및 BSA(New England Biolabs)를 함유하는 5 μ L 부피의 T4 DNA 폴리머라제(0.5 U)를 혼합함으로써 SLIC-기반 DNA 어셈블리를 수행하였다. 실온에서 30분간 인큐베이션한 후, 2 mM의 dCTP를 첨가함으로써 T4 DNA 폴리머라제의 엑소뉴클리아제 활성을 중단시켰다. 이어서, 30분에 걸쳐 75C에서 37C로 30분에 걸쳐 온도 구배를 만들어 인비트로 동종 재조합을 실시하였다. 어셈블된 DNA를 함유하는 이 반응 혼합물을 TOP10 대장균 (Invitrogen) 내로 화학적으로 형질전환시키고, 카르베니실린을 함유하는 LB-한천에 플레이팅하였다. 잔여 구조물(UTI m1-Fc3Ser, UTI d1-Fc3Ser, UTI d2-Fc3Ser, UTI L3-Fc3Ser, UTI-Fc IgG2, Fc3Ser-UTI, 및 마우스 UTI-마우스 IgG1)에 대한 오픈 리딩 프레임을 코돈 최적화시키고 융합 구조물로서 합성하였다. 이 구조물들을 전술한 바와 같이 SLIC법을 이용하여 발현 벡터 내로 클로닝하였다(도 4B). 벡터 내의 이들 13개 구조물 모두의 DNA 서열을 Sanger DNA 시퀀싱에 의해 검정하였다.

[0109] [0115] 실시예 3: CHO 세포에서 UTI-Fc 융합체의 발현

[0110] [0116] UTI-Fc1을 인코딩하는 DNA 벡터를 CHO-S 세포 내로 Invitrogen's Freestyle MAX Reagent를 이용하여 안정적으로 트랜스펙션시켰다. 벌크 배양물을 T-플라스크내로 플레이팅하고 50-100 μ M 범위의 다양한 농도 범위의 메티오닌 술폴시민(MSX)가 보강된 CD CHO를 이용하여 선택하였다. 일단 배양체가 선택 회수되면, 이들을 증폭 생산하고 냉동보존하였다. 인비트로 및 인비보 테스트를 지원하기 위해 다중 생산 배치를 수행하였다. 제조 프로세스는 Invitrogen사의 CD FortiCHO, CD Efficient Feed B, 및 CD Efficient Feed C를 이용하는 10-14일 짜리 연속-회분식 배양이다. 생산 용량은 1L - 3L 범위였고, 3500 rpm에서 1-2 시간 원심분리하여 배양체를 수확한 다음 상등액을 멸균여과하고 얻어진 세포 상등액을 정제에 이용하였다.

[0111] [0117] 실시예 4: UTI-Fc 융합 단백질의 정제.

[0112] [0118] 발현된 UTI-Fc1를 포함하는 2.3 리터의 CHO 세포 조건화 배지를, 25mM 구연산 삼나트륨 pH 8.1, 125mM NaCl에서 평형화된 30 mL 단백질 A mAb 셀렉트 1x(GE healthcare)에 적용함으로써, UTI-Fc1 2개 뱃치를 정제하였다. 컬럼을 2 컬럼 부피(60mL)의 25mM 구연산 삼나트륨 pH 8.1, 125mM NaCl 및 이어서 2 컬럼 부피(60mL)의 25mM 구연산 삼나트륨 pH 8.1 2000mM NaCl로 세척하였다. 이어서 컬럼을 2 컬럼 부피(60mL)의 25mM 구연산 삼나트륨 pH 8.1, 125mM NaCl로 평형시켰다. UTI-Fc1를 7 컬럼 부피(210 mL) 구배로 100% 25mM 구연산 pH 2.9, 125mM NaCl 용리시켰다. UTI-Fc1은 약 5.5의 pH에서 넓은 플랭킹 피크와 약 3.5의 pH에서 보다 날카로운 피크의 2개 피크로서 용리되었다. 이어서, 농축된 UTI-Fc를 30K M.W.C.O.로 설정된 Amicon Ultra 원심분리 농축기를 이용하여 최종 완충액 TBS pH 7.4(25mM tris, 130mM NaCl, 2.7 mM KCl pH 7.4)로 완충액 교환하였다. 정제된 단백질 수율을 표 1에 나타내었으며 추가 사용을 위해 단백질을 -80°C에서 보관하였다.

표 1

피크 명칭	피크 체적 (mL)	최종 생성물 농도 (mg/mL)	최종 생성물 수율 (mg)	단백질 A 컬럼 수율 (%)	총 단백질 로드%
제1 뱃치 피크	40	10	110	59	52
제2 뱃치 피크	40	11	150	72	68

[0113] [0119] 실시예 5: 부가적인 UTI-Fc 융합 단백질들의 발현 및 정제

[0114] [0120] 트랜스펙션 당일에, CHO 세포를 계수하고 총 부피 900 mL의 90%로 2.2x10⁶ 생세포/mL의 밀도로 접종하고 트랜스펙션 전까지 33°C에서 진탕 플라스크에서 배양하였다. 냉동 DNA를 해동하고 PEI(폴리에틸렌이민 - 양이온성 폴리머) 및 AKT에 첨가하였다. DNA를 0.625ug/ 100만개 세포로 첨가하였다. 세포 1 L에 1.25 mg이 필요하다. 첨가된 총 DNA의 90% = 약 1.125mgs이다. 나머지 10%는 AKT(항-세포자멸사(anti-apoptotic) 단백질을 인코딩함) = 0.125mgs이다. PEI를 2.5ug/100만개 세포로 첨가하였다. 1L 트랜스펙션에 대해 이것은 5mg이었다. PEI 용액을 희석된 DNA에 첨가하고 DNA 복합체를 세포에 첨가하기 전에 실온에서 15분간 인큐베이션하였다.

[0115] [0121] 배양체를 33°C, 5% CO₂, 및 125rpm에서 배양하였다. 트랜스펙션한지 1 내지 4 시간 후, 0.6mM 발프로산을 첨가하였다. 1L 트랜스펙션에 대해, 이것은 300 mM 원액 2 mL였다. 제 1일에, 1:250 항-클럽핑제, 즉 4 mLs /1L 및 15% v/v CD 효 Effcient Feed C 즉 150mLs/1L을 첨가하였다. 제5일과 제9일에 15% CD Effcient Feed

C를 첨가하였다.

[0117] [0122] 세포 상등액을 제14일에 수확하고, 세포를 계수하고 단백질 역가를 결정하였다. 4°C, 3000 rpm에서 30분간 원심분리하여 세포를 스판 다운시켰다. 상등액을 0.2 마이크론 필터를 통해 여과하고 4°C에서 보관하거나 -20°C로 냉동하였다.

[0118] [0123] 단백질 A 크로마토그래피에 의해 UTI-Fc 융합체를 정제하였다. 200mL의 세포 배양 상등액을 2 mL의 MabSelect Sure Protein A Sepharose 비드와 혼합하여 4°C에서 밤새 진탕시켰다. 이 비드 혼합물을 50mL 투브 중 1200 rpm으로 5분간 원심분리하고 상등액을 폐기하였다. 비드를 컬럼에 첨가하고 결합 완충액(Biorad, Hercules, CA)으로 3회 세척하였다. UTI-융합체를 8 mL MAPS II 용리 완충액(Biorad, Hercules, CA)으로 용리 시켰다. 2 mL의 중화 용액(1M Tris-HCl pH 8)을 첨가하였다. 이어서 Amicon Centrifugal 유닛(30MWCO, 15 mLs, Millipore)을 이용하여 완충액 농축과 회석을 반복하여 샘플을 25mM 시트레이트, 125mM NaCl, pH 5.5로 완충액 교환하였다. 도 9는 다양한 UTI 융합 단백질의 정제 결과를 나타낸 것이다.

[0119] [0124] 실시예 6: UTI 융합 단백질에 의한 프로테아제의 저해

[0120] [0125] UTI-Fc 융합 단백질에 의한 트립신 저해를 위한 인 비트로 효소 분석

[0121] [0126] 다양한 농도(\leq 200 nM 최종 농도)의 UTI-Fc1 용액을 50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 20 mM CaCl₂ 및 0.01% Brij L23, pH 7.4에서 제조하였다. Greiner 384-웰 소용량 플레이트에서 활성 분석을 실시하였다. 모든 단계들을 주변 온도에서 수행하였다.

[0122] [0127] 인간 혜장 트립신(1.5nM 최종 농도)(Athens Research & Technology, Inc)을 회석물에 첨가하고 이어서 테스트 UTI-Fc와 함께 15분간 예비-인큐베이션하였다. 이어서, N-벤조일-L-아르기닌-7-아미도-4-메틸쿠마린 히드로클로라이드 SIGMA B7260-25MG 기질 100 μ M(최종)을 이용하여 반응을 개시하였다. 반응 혼합물의 총 부피는 20 μ L였다. 트립신 활성을 형광을 통해 구하였다. 예컨대, 370 nm의 여기 광장 및 470 nm의 방출 광장을 이용하여 BMG PHERAstar FS 또는 PHERAstar 플러스 상에서 30분 내지 60분의 창에 걸쳐 키네틱 모드로 형광 강도를 탐지하였다. 트립신 활성은 관찰된 형광(최종-최초)에 선형 비례하였다. 주어진 UTI-Fc 농도에서의 트립신의 저해 백분율은 다음과 같이 정의되었다:

[0123] [0128] 저해 백분율 = $100 * (1 - ((F_i - F_p) / (F_n - F_p)))$

[0124] [0129] 식 중: F_i 는 테스트 UTI-Fc의 주어진 농도에서의 관찰된 형광이었다.

[0125] [0130] F_p 는 양성 대조군의 관찰된 형광으로 즉, 트립신 부재하 2 내지 6회 분석의 평균값이었다.

[0126] [0131] F_n 은 음성 대조군의 관찰된 형광으로, 즉 비히를 단독 존재 하 트립신의 2 내지 6회 분석의 평균값이었다.

[0127] [0132] 테스트 화합물, 즉, 융합 단백질의 IC50(50% 저해를 나타내는, 화합물, 즉 융합 단백질의 몰 농도)를 저해 백분율 방정식 Bottom + ((Top-Bottom) / (1 + ((IC50 / [UTI-Fc]) $^$ Hill)))에 대해 비선형 최소자승 곡선 피팅법에 의해 계산하였다. UTI-Fc의 패널에는 1개의 양성 대조군이 포함되었다. 도 5에 도시된 바와 같이, 인간UTI는 IC50이 ~3 nM이다.

[0128] [0133] UTI-Fc1에 의한 다른 프로테아제의 저해 측정도 Reaction Biology Corporation(Malvern, PA)을 이용하여 측정하였다. 도 6은 UTI-Fc1의 키모트립신 저해를 입증한다. 도 7은 다양한 프로테아제에 대한 UTI-Fc1의 저해 상수를 수록한 것이다. UTI-Fc1은 키모트립신과 플라스민을 보통 정도로 저해하고 카스파제-1, 카텝신 C, 및 파파인은 약하게 저해한다.

[0129] [0134] 실시예 7: UTI 융합 단백질을 이용한 치료의 세포 효과.

[0130] [0135] 시토카인 방출의 UTI-Fc1 저해를 세포-기반 분석법으로 측정하였다. BEAS2B 세포를 20,000 세포/웰의 밀도로 96 웰 플레이트에 접종하고 CO₂ 인큐베이터에서 완전 BEGM Bullet Kit를 이용하여 배양하였다. 24시간 후, 젖기기 위해 배양 배지를 플레이 DMEM으로 대체하고 세포를 밤새 배양하였다. 이어서 100 nM 트립신을 함유하는 신선한 플레이 DMEM 및 다양한 농도의 인간 소변 UTI 또는 재조합 UTI-Fc1 단백질과 함께 인큐베이션하였다. 8 시간 후, 배양 상등액을 수집하고 IL-6 단백질 수준을 인간 IL-6 DuoSet(R&D Systems)을 이용하여 평가하였다.

[0131] [0136] 그 결과 UTI 및 UTI-Fc 양자 모두 BEAS2B 세포에서 트립신-유도된 IL-6 생산을 감소한 것으로 입증되었

다. 도 8에 도시된 바와 같이, 저해는 각각 0.40 및 0.41 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 IC50 값에 대해 투여량-의존적이었다.

[0132] [0137] 실시예 8

[0133] [0138] UTI-Fc 분자의 안정성 측정 - 열 변성

[0134] [0139] 열 안정성 및 실시간 안정성을 측정하기 위한 분석을 실시하였다. 모든 분자들은 트립신 저해 활성을 갖는 것으로 입증되었다. Microcal VP-DSC 열량계 상에서 차등 주사 열량측정법을 수행함으로써 열 안정성을 측정하였다. 샘플을 1 mg/mL 으로 생산하고 0.25 mM Tris pH7.4, 0.13M NaCl 및 0.0027M KC1으로 완충하였다. 시간 당 200°C의 비율로 샘플을 25°C에서 110°C로 가열하였다. UTI-Fc1을 각각 IgG2 또는 IgG1 Fc 도메인을 포함하는 중국특허공개번호 CN 103044554 A의 SEQ ID's 2 및 6과 비교하였다. 그 결과를 표 8에 나타내었다.

표 8

단백질	DSC Tm1 (oC)	DSC Tm2 (oC)
UTI-Fc1 (SEQ ID NO:1)	70.86	85.79
CN 103044554 A SEQ ID 6	68.72	86.38
CN 103044554 A SEQ ID 2	68.47	79.22

[0135]

[0136] 실시예 9

[0137] [0140] 실시간 안정성 측정

[0138] [0141] TBS, pH7.4 완충액 중 2-8°C, 및 40°C에서 0, 2 및 4주일 동안 SEQ ID NO:1(UTI-Fc1) 또는 CN 103044554 A, SEQ ID's 2 또는 6을 인큐베이션함으로써 실시간 안정성 측정을 수행하였다. 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 고분자 종과 저분자 종의 형성을 탐지하고 이를 폴리아크릴아미드 겔 전기영동(PAGE)로 시각화하였다. 단백질 조성에 따른 소광 계수를 이용하여 각 UTI-Fc의 농도를 280nm(A280)에서의 용액 흡수 탐지에 의해 모니터링하였다. SEC에 의한 분석시 UTI-Fc 분자들은 2개의 부분적으로 중복된 피크를 나타낸다. SEC에 의해 측정된 UTI-Fc 샘플의 시간 = 0주일, 2주일, 및 4주일에서의 피크 면적 백분율을 표 9에 나타내었다. 또한 시간 = 2주일 및 4주일에서 A280(% Δ (mg/mL))에 의해 측정된 농도 변화 백분율도 나타내었다. 각 샘플의 초기 TO 농도는 UTI-Fc1 = 33.5mg/mL, CN 103044554 A SEQ ID 2 = 8.5mg/mL, 및 CN 103044554 A SEQ ID 6 = 5.6mg/mL이었다. SEC의 경우 3% 변동성이 일반적이고 개별적인 UV 측정에서는 15% 변동성이 일반적이다. PAGE 분석 결과 각각의 UTI-Fc 분자가 전장 UTI-Fc에 대해 기대된 밴딩 패턴을 나타내는 것으로 나타났다.

표 9.

단백질	SEC 0 주	SEC 2 주	SEC 4 주	% Δ (mg/ml) 2 주	% Δ (mg/ml) 4 주
UTI-Fc1 (SEQ ID NO:1)	피크1 35.7% 피크2 64.3%	NA		NA	NA
2-8°C에서 UTI-Fc1 (SEQ ID NO:1)	NA	피크1 36.2% 피크2 63.8%	피크1 36.1% 피크2 63.9%	9.2%	1.2%
40°C에서 UTI-Fc1 (SEQ ID NO:1)	NA	피크1 37.1% 피크2 62.9%	피크1 36.8% 피크2 63.2%	0.2%	11.9%
CN 103044554 A SEQ ID 2	피크1 30.6% 피크2 69.4%	NA	NA	NA	NA
2-8°C에서 CN 103044554 A SEQ ID 2	NA	피크1 29.0% 피크2 71.0%	피크1 31.5% 피크2 68.5%	0.2%	2.7%
40°C에서 CN 103044554 A SEQ ID 2	NA	피크1 28.2% 피크2 71.8%	피크1 30.3% 피크2 69.7%	1.6%	3.5%
CN 103044554 A SEQ ID 6	피크 1 36.6%	NA	NA	NA	NA

[0139]

	피크 2 63.4%				
2-8°C에서 CN 103044554 A SEQ ID 6	NA	피크1 34.8% 피크2 65.2%	피크1 36.4% 피크2 63.6%	7.8%	9.5%
40°C에서 CN 103044554 A SEQ ID 6 at	NA	피크1 33.9% 피크2 66.1%	피크1 34.5% 피크2 65.5%	3.6%	6.0%

[0140]

실시예 10

[0141] 보체 억제의 인 비보 테스트.

[0142] 보체 시스템에 미치는 UTI-Fc1(SEQ ID NO:1)의 영향을 인 비보 측정하였다. 암컷, C3H/HeJ 마우스들을 Jackson Laboratories로부터 구입하였다. 동물들에게 표 10의 실험 디자인에 따라 투여하였다. 동물들에게 제0 시에 LPS 투여 15분 후에 i.p.(100 µl/마우스) 주사하였다. CO₂ 과량투여에 의해 동물들을 LPS 주사로부터 2시

간 및 4시간 후에 안락사시키고 심장 천자에 의해 혈액을 수집하였다. 혈액을 혈청 분리기 마이크로튜브로 옮겨 실온에서 30분간 응혈시켰다. 이어서, 마이크로튜브를 12,000 rpm에서 5분간 원심분리하고 혈청을 제거하여 96 웰 플레이트에 분주하였다. 양성 대조군으로서 로즈마린산을 염수 중 3 mg/ml로 사용하였다. 96 웰 플레이트를 -20°C에서 냉동하였다. 혈청 샘플을 듀오셋에 의해 C5a에 분석하였다. 프리즘 그래핀 소프트웨어를 이용하여 통계적 의미를 탐지하고 $p < 0.05$ 이면 그 효과가 통계적으로 유의미한 것으로 간주하였다. 도 10에 도시된 바와 같이, SEQ ID NO:1(UTI-Fc1)은 LPS 투여 4시간 후 20, 50, 및 100 mg/kg에서 C5a를 유의적으로 감소시켰다.

표 10: 실험 설계 (UTI-Fc1는 SEQ ID:1임)

그룹	설명	투여량 (mg/kg)	농도. (mg/ml)	용량 (ml/kg)경로	자극 LPS (i.p)	LPS 농도. (mg/ml)	동물	
1	나이브						8	
2	Veh -2 hr	--	--	10	iv	30 ug	0.3	8
3	UTI-Fc1 -2 hr	50	5.0	10	iv	30 ug	0.3	8
4	Ros_2 hr_30mpk	30	3.0	10	sc	30 ug	0.3	8
5	Veh -4 hr	--	--	10	iv	30 ug	0.3	8
6	UTI-Fc1 -4 hr_5mpk		0.5		iv			8
7	UTI-Fc1 -4 hr_20mpk	20	2.0	10	iv	30 ug	0.3	8
8	UTI-Fc1 -4 hr_50mpk	50	5.0	10	iv	30 ug	0.3	8
9	UTI-Fc1 -4 hr_100mpk	100	10.0	10	iv	30 ug	0.3	8
10	Ros_4 hr_30mpk	30	3.0	10	sc	30 ug	0.3	8

[0144] 서열목록

[0145] SEQ ID NO:1 UTI-Fc 1 단백질 서열

[0146] AVLPQEEEGSGGGQLVTEVTKKEDSCQLGYSAGPCMGMTSRYFYNGTSMACETFQYGGCMGNNNFVTEKECLQTCRTVAACNLPIVRGPCRAFIQLWAFDA
VKGKCVLFYGGCQGNGNKFYSEKECREYCGVPGDGDEELLGGGGDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVFKF
NWYVDGVEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTPVLDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPG

[0147] SEQ ID NO:2 UTI-Fc 1 DNA 서열

[0148] GCTGTGCTGCCTCAGGAAGAGGAAGGCTCTGGCGGAGGCCAGCTCGTACCGAAGTGACCAAGAAAGAGGACTCCTGCCAGCTGGCTACTCTGCCGCCCT
TGTATGGCATGACCTCCCGTACTCTACAACGGCACCTCCATGGCTCGAGACATTCCAGTACGGCGCTGCATGGCAACGCAACAACTTGTGACA
GAGAAAGAGTGCCCTGCAGACCTGCAGAACCGTGGCCGCCTGTAACCTGCCTATCGTGGGGACCCCTGCGGGCTTATCCAGCTGGGCCCTGCACGCC
GTGAAGGGCAAATGCGTGCTGTTCCCTATGGCGCTGCCAGGGAAATGAAACAAGTTCTACTCCGAGAAAGAATGCCCGAGTACTGTGGCGTGCAGGCC
GACGGGGATGAGGAACGTGGGATCAGGCGCCAGGCCACAAGACCCATACCTGCCACCTTGCCCTGCCCTGAGCTGCTGGAGGACCTCTGTGTT
CTGTTCCCCCAAAGCCAAGGACACCCCTGATGATCTCCGGACCCCTGAAAGTGACCTGCCGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCGAAGTGAAGTT
AATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGGCCAGAGAGGAACAGTACAACCTCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCT
CACCAAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCACAGGTGCTAACAGGCCATGCCCTGCCTGCCCTGACCGTGTGCTGAGGGATTCTACCCCTCCGATATC
CGGGAAACCCCAAGGTGTACACACTGCCCTAGCCGGAAAGAGATGACAAAGAACCGGTGCTGCCCTGACCGTGTGCTGAGGGATTCTACCCCTCCGATATC
GCCGTGGAATGGGAGTCCAACGCCAGCCTGAGAACAAACTACAAGACCACCCCTGCTGGACTCCGACGGCTATTCTCTGTACTCCAAGCTGACA
GTGGACAAGTCCCCGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGACAACCAACTACACCCAGAAGTCCCTGCTGCC
GGC

- [0150] SEQ ID NO:3 UTI-Fc IgG1 3Ser 단백질 서열
avlpqeeegsgggqlvtevtkkedscqlgysagpcmgmt sryfyngt smacet fqyggcmgnfvt ekeclqt crtvaacnl pivrgpcrafiqlwafda vkgkcvlfpyggcqgnkfysekecreycvgpgddee1repkssdkt ht cppcpapelggssvf1fppkpkdt lmisrtpevt cvvvdvshedpevknf nwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnk alpasiekt iskakgqprepqvyl ppsreemtknqvs1tclvkgfypsdi avewesngqpennyk tppv1sdgsfflysk1tvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqks1s1spg
- [0152] SEQ ID NO:4 UTI-Fc IgG1 3Ser DNA 서열
gctgtgtgcctcaggaagaggaaggctctggcgaggccagctcgtgaccgaagt gaccaagaaagaggactcctgccagctggctactctgccccttgtatggcatgacccctcccggtacttctacaacggcacccatggctcgagacattccagta cccgtacggcgctgcattggcaacggcaacaactttgtgaca gagaagagtgccctgcagacccctcagaaccgtggccgcgttaacctgcctatcgtgcgggaccctgtcggcctt atccagctgtggccttcgacccgtgaaggccaaatgcgtgttccctatggcgctgcaggaaatgaaaacaagt tctactccgagaagaatgcccggactgtgtggcgtccaggac gacggggatgaggaactgctggggagccaaatctccgacaagaccataccctgtccacccctgcctgccccggactgtgtggaggatctctgtttc ctgttcccccaagccaaaggacaccctgtatctccggaccctgaagt gacctgcgtggatgttccacgaggatccgaatgaaatc aatttgttacgtggacggcgtggaaatgcacaacgccaagaccatggccaggaaacactgacactccacccataccgggtgttccgtgtggcgtccggatccggcgtgttccctatggcgatggggatccacccctccgatatc caccaggatggctgaacggcaaaagactacaatgtcaagggttccacaaggccctgcctgcctccatcgaaaagaccatctcaaggccaaaggccatggcccgaaaccctggatggggatccacccctccgatatc cccgtggaaatggggatccacccctggcgccctgagaacaactacaagaccaccccccgtgtggactccgcggctatcttcctgactccaagctgaca gtggacaatgcccgtggcagcaggcaacgttctctgtccgtatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaatccctgtccctgagccccc ggc
- [0154] SEQ ID NO:5 UTI-Fc IgG2 Ser 단백질 서열
avlpqeeegsgggqlvtevtkkedscqlgysagpcmgmt sryfyngt smacet fqyggcmgnfvt ekeclqt crtvaacnl pivrgpcrafiqlwafda vkgkcvlfpyggcqgnkfysekecreycvgpgddee1rkscveccpcpappavpsvflfppkpkdt lmisrtpevt cvvvdvshedpevknf nwyvdgvevhnaktkpreeqfnstfrvsvltvvhqdwlngkeykckvsnkglpapi ekt iskakgqprepqvyl ppsreemtknqvs1tclvkgfypsdi avewesngqpennyk tppm1sdgsfflysk1tvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqks1s1spgk
- [0156] SEQ ID NO:6 UTI-Fc IgG2 Ser DNA 서열
gctgtgtgcctcaggaagaggaaggctctggcgaggccagctcgtgaccgaagt gaccaagaaagaggactcctgccagctggctactctgccccttgtatggcatgacccctcccggtacttctacaacggcacccatggctcgagacattccagta cccgtacggcgctgcattggcaacggcaacaactttgtgaca gagaagagtgccctgcagacccctcagaaccgtggccgcgttaacctgcctatcgtgcgggaccctgtcggcctt atccagctgtggccttcgacccgtgaaggccaaatgcgtgttccctatggcgctgcaggaaatgaaaacaagt tctactccgagaagaatgcccggactgtgtggcgtccaggac gacggggatgaggaactgctggaaatctgtgtcgagt gcccacccgtgcccacccactgtggcaggaccgtcagttcccttcccccaaaaccc aaggacaccctcatgatctccggaccctgaggtcagtcgtggatggcgtgaccacgaaatccggcggactgttcaactggta cgtggacccgtatggaggtgcataatgcaagacaagccacccggaggacgat tcaacacgacgttccgtgtggcgtccctcaccgtcgtgcaccaggactggctgaa acggcaaggatacaatgcaagggttccacaacaaggccctccagcccatcgagaaaaccatctccaaaccaaggccggactggcggactggcgttcaactggta cgtggaccccatccggggaggagatgaccaaggccatcgacccaggatcagccgtgctgggtcaaaggcttccctcaccggcgcacatcgccgtggactggagac gatggcaggccggagaacaactacaagaccacccatccatgtggactccgacggcttcccttccctacagcaatgaccgtggacaaggccatcaccgtggcaggatggc cagcaggaaacgttctcatgctccgtatgcacgaggctctgcacaaccactacacacagaaggcttccctgtccggtaaa
- [0158] SEQ ID NO:7 UTI-Fc IgG2 단백질 서열
avlpqeeegsgggqlvtevtkkedscqlgysagpcmgmt sryfyngt smacet fqyggcmgnfvt ekeclqt crtvaacnl pivrgpcrafiqlwafda vkgkcvlfpyggcqgnkfysekecreycvgpgddee1rkccveccpcpappavpsvflfppkpkdt lmisrtpevt cvvvdvshedpevknf nwyvdgvevhnaktkpreeqfnstfrvsvltvvhqdwlngkeykckvsnkglpapi ekt iskakgqprepqvyl ppsreemtknqvs1tclvkgfypsdi avewesngqpennyk tppm1sdgsfflysk1tvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqks1s1spgk
- [0160] SEQ ID NO:8 UTI-Fc IgG2 DNA 서열
gctgtgtgcctcaggaagaggaaggctctggcgaggccagctcgtgaccgaagt gaccaagaaagaggactcctgccagctggctactctgccccttgtatggcatgacccctcccggtacttctacaacggcacccatggctcgagacattccagta cccgtacggcgctgcattggcaacggcaacaactttgtgaca gagaagagtgccctgcagacccctcagaaccgtggccgcgttaacctgcctatcgtgcgggaccctgtcggcctt atccagctgtggccttcgacccgtgaaggccaaatgcgtgttccctatggcgctgcaggaaatgaaaacaagt tctactccgagaagaatgcccggactgtgtggcgtccaggac gacggggatgaggaactgctggaaatgtgtcgagt gcccacccgtgcccacccactgtggcaggaccgtcagttcccttcccccaaaaccc

aaggacacctcatgatccggaccctgaggcacgtcgctggggacgtgagccacagaagaccccgaggtccagtcaactggtagtacgtggacggc
atggaggtgcataatgccaagacaaaggccacggggaggcagttcaacagcacgttccgtgtggcagcgtcctcaccgtcgtcaccaggactggctgaac
ggcaaggaggatacaagtcaaggttccaacaaaggcctccagccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaaggcgcccgagaaccacagggttac
accctgccccatccggggaggagtgaccaagaaccaggctcagcctgacccgttcaaggcttctacccagcgacatcgccgtggagtggagagc
aatggcagccggagaacaactacaagaccacacccatgtggactccgacggctcttctctacagcaagctaccgtggacaagagcagggtgg
cagcaggaaacgtttctcatgtccgtatgcatgaggctcgaccaaccactacacacagaagacccgttccctgtctccgggtaaa

SEQ ID NO:9 UTI-Fc IgG1 3Ser S10A 단백질 서열

avlpqeeegaggqlvtvtkedsculgysagpcmgmtsryfyngtsmacetfqyggcmgnnnfvtekclqtcrtvaacnlpivrgpcrafiqlwafda
vkgkcvlfpyggcqgnkfysekecreycgvpgdceilrepkssdkthtcppcpapelggssvflfppkpkdtlmisrtpcvvvvdvshedpevfk
nwyyvdgvevhnaktkprereqynstyrvsvltvhqdwlngkeykckvsnkalpasiektiskakgqperepqvylppssreemtknqvslltclvkgfypsdi
avewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfcscvymhealhnhytqksllspsg

SEQ ID NO:10 UTI-Ec IgG1 3Ser S10A DNA 서열

SEQ ID NO:11 UTI-Fc IgG1 3Ser m2 단백질 서열

SEQ ID NO:12 UTI-Ec IgG1 3Ser m2 DNA 선열

gaggactcctgccagctggctactctgccggccctgtatggcatgaccccgacttctacaacggacccatggcctgcgagacattccagta
ggcgctgatggcaacggcaacaactttgtgacagagaaagagtgcctgcagacctgcagaaccgtggccctgtaacctgcctatcgtgcggggacc
tgtcgcccttatccagctgtggccctcgacccgtgaaggccaaatgcgtgttccctatggcgctgcaggaaatggaaacaagtctactcc
gagaaagaatgcccgcagactgtggcgtgccaggcagccggatgaggaactgtgcgggagccaaatctccgacaagacccataccgtccaccttg
cctgccccccagctgtggaggatccctgttccctgttcccccaagccaaaggacaccctgtatgttcccgaccctgtgaagtgcacccat
gtggatgttcccacggatccgaagtgaagttaatttgtacgtggcgttggaaatgcacaacgccaagaccaaggccagagaggaaacagtaaca
tccacctaccgggtggtgtccgtgtgaccgtgtgcaccaggatggctgaacggcaagagatacaagtgcacccatccaaacaaggccctgcctgc
atcgaaaagaccatctccaaggccaaaggccagccggaaacccagggttacacactgccccctagccggaaagagatgacaaagaaccagggt
acctgtctgtgaaggattctacccctcgatatcgccgtggaaatggagtcacacccatggccagctgagaacaactacaagaccacccctgt
tccgacccgtcattcttctgtactccaagctgacagttggacaagtcccggtggcagcggcaacgttctctgtccctgtatgcacccat
aaccactacacccagaagtccctgtccctgagccccggc

SEQ ID NO:13 UTI-Fc IgG1 3Ser m1 단백질 서열

avlpqeeegsgggqlvtvtkkepkssdkthcppcpape1lgssvf1fppkpkdtlmisrtpevtcvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpasiektiskakgqpreqvyl1ppsreemtknqvs1tclvkgfypsdiavewesngqpennyktppv1dsdgsff1yvsk1tydksrwaqgnvfscsymhealhnhytqks1s1spg

SEQ ID NO:14 UTI-Fc IgG1 3Ser m1 DNA 서열

- [0173] gctgtgtgcctcaggaagaggaaggctggcgaggccagctgtgaccgaagtgaccaagaaagagccaaatctccgacaagaccatacctgtcca
ccttgcctgccccagactgtggaggatcctctgttctgttcccccaagcccaaggacacctgtatgatcccgacccctgaagtgacctgc
gtgggtgtggatgtcccacgaggatcccgaagtgaagttaattggtagtggacggcgtggaaagtgcacaacgccaagaccaagccagagagaaacag
tacaactccacaccgggtgttccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgt
gcctccatgaaaagaccatctcaaggccaaggccagccggaaaccaggatgtacacactgcccctagccggaaagagatgacaaagaaccaggat
tccctgacctgtctgtgaaggattctaccctccgatatccgttggaaatggagtcacacggccagcctgagaacaactacaagaccaccccccgt
ctggactccgacggcgtatcttctgtactccaagctgacagtggacaagtccgggtggcagcaggcaacgtgttccctgtccgtatgcacgaggcc
ctgcacaaccactacacccagaactccctgtccctgagcccccgc
- [0174] SEQ ID NO:15 UTI-Fc IgG1 3Ser link3 단백질 서열
- [0175] avlpqeeegsgggqlvtevtkkedscqlgysagpcmgmt sryfyngt smacet f qyggcmgnf v t ekeclqt crt vaacnl p i v r g p c r a f i q l w a f d a
vkgkcvlfpyggcqgnkfysekecrey c v p g d g d e e l l g g g g s g g g s e p k s s d k t h t c p p c p a p e l l g g s s v f l f p p k p k d t l m i s r t p e v t c v v d v
shedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqnstyrvsvltvlhqdwlngkeyckvsnkalpasiektiskakgqprepqvylppssreemtknqvs1tcl
vkgfypsdiavewesngqpennyk tppvldsdgsfflysk1tvdksrwqgnvfscvmhealhnhytqks1s1spg
- [0176] SEQ ID NO:16 UTI-Fc IgG1 3Ser link3 DNA 서열
- [0177] gctgtgtgcctcaggaagaggaaggctggcgaggccagctgtgaccgaagtgaccaagaaagaggactctggctactctgcggccct
tgtatggcatgacctccggtaacttacaacggcacccatggctcgagacattccagtagccggctgcattggcaacggcaacaacttgtgaca
gagaaagagtgcctgcagacctgcagaaccgtggccctgttaacctgcctatgtgcggggaccctgtggcccttattccagctgtggccttcgaccc
gtgaaggccaaatgcgtgttccctatggcggtgcaggaaatggaaacaagtctactccgagaaagaatggcgcgactgtgtggcgtgccaggc
gacgggatgaggaactgctggaggtggatcaggtggcggaggatcagagccaaatctccgacaagaccatccgtccacccctggccctgccc
gagctgtggaggatctgttcccttccccaaggacaccctgtatgttccgacccctgaaatgacccatccgtgtggcgtgtggatgt
tcccacgaggatccgaagtgaagttaattggtagtggacggcgtggaaatgcacaacgccaagaccaagccagagagaaacagtacaactccac
ccgggtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgt
accatctcaaggccaaggccacccggaaaccggcaggatgtacacactgcccctagccggaaagagatgacaaagaaccagggtccctgac
gtgaaggattctaccctccgatatccgttggaaatggagtcacacggccagcctgagaacaactacaagaccaccccccgtgtggactccgac
tcattttctgtactccaagctgacagtggacaagtccgggtggcagcaggcaacgtgttccctgtccgtatgcacgaggccctgacaaccact
acccagaactccctgtccctgagcccccgc
- [0178] SEQ ID NO:17 UTI-Fc IgG1 3Ser link2 단백질 서열
- [0179] avlpqeeegsgggqlvtevtkkedscqlgysagpcmgmt sryfyngt smacet f qyggcmgnf v t ekeclqt crt vaacnl p i v r g p c r a f i q l w a f d a
vkgkcvlfpyggcqgnkfysekecrey c v p g d g d e e l l r c p p c p a p e l l g g s s v f l f p p k p k d t l m i s r t p e v t c v v d v s h e d p e v k f n w y v d g v e v h n a k t k p r e e q n s t y r v v s v l t v l h q d w l n g k e y c k v s n k a l p a s i e k t i s k a k g q p r e p q v y l p p s s r e e m t k n q v s 1 t c l v k g f y p s d i a v e w e s n g q p
ennyk tppvldsdgsfflysk1tvdksrwqgnvfscvmhealhnhytqks1s1spg
- [0180] SEQ ID NO:18 UTI-Fc IgG1 3Ser link2 DNA 서열
- [0181] gctgtgtgcctcaggaagaggaaggctggcgaggccagctgtgaccgaagtgaccaagaaagaggactctggctactctgcggccct
tgtatggcatgacctccggtaacttacaacggcacccatggctcgagacattccagtagccggctgcattggcaacggcaacaacttgtgaca
gagaaagagtgcctgcagacctgcagaaccgtggccctgttaacctgcctatgtgcggggaccctgtggcccttattccagctgtggccttcgaccc
gtgaaggccaaatgcgtgttccctatggcggtgcaggaaatggaaacaagtctactccgagaaagaatggcgcgactgtgtggcgtgccaggc
gacgggatgaggaactgctgggtgtccaccttgcctggccggagctgtggaggtatctgtgttccctgttccccaaggacaccctg
atgatctccggaccctgtaaatgacctgcgtgtggatgtgtccacgaggatccgaatgtcaattggtagtggacggcgtggaaatgcac
aacgccaagccaagccagagagaaacagtacaactccacctccgggtggatccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgtccgtgt
aagtgcacggatgtccacaaggccctgcctgcctccatcgaaaagaccatccaaaggccaaggccagccggaaaccggcaggatgt
agccggaaagagatgacaaagaaccagggtccctgacctgtgtgaaggattctaccctccgatatccgttggaaatggagtcacacggcc
gagaacaactacaagaccaccccccgtgtggactccgacggcgtatcttctgtactccaagctgacagtggacaagtccgggtggcag
caggacacccggcgtgtccctgtccctgatgcacggccactacacccagaactccctgtccctgagcccccggc
- [0182] SEQ ID NO:19 UTI-Fc IgG1 3Ser link1 단백질 서열
- [0183] avlpqeeegsgggqlvtevtkkedscqlgysagpcmgmt sryfyngt smacet f qyggcmgnf v t ekeclqt crt vaacnl p i v r g p c r a f i q l w a f d a
vkgkcvlfpyggcqgnkfysekecrey c v p g s v f l f p p k p k d t l m i s r t p e v t c v v d v s h e d p e v k f n w y v d g v e v h n a k t k p r e e q n s t y r v v s v l t

vlhqdwlngkeykckvsnkalpasiektiskakgqpinqvtlppstreemtknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk
ltvdksrwqggnvfscsvmhealhnhytqkslslspg

SEQ ID NO:20 UTI-Fc IgG1 3Ser link1 DNA 서열

gctgtgcgcctcaggaagggaaaggctctggcgaggccagctcgtagccaaagt gaccaagaaggactcctgcgcgtggctactctgcggccct
tgtatggccatgaccccccgtacttctacaacggcacctccatggcctgcgagacattccagtacggcggctgcatggcaacggcaacaactttgtaca
gagaaagagtgcctgcagacctgcagaaccgtggccctgtaacctgcctatcgtagccgggaccctgtggcccttattccagctgtggccctgcaccc
gtgaaggccaaatgcgtgttccctatggcgctgccaggaaatggaaacaagtctactccgagaaagaatgccgcgagactgtggcggtccct
gtttcctgtccccccaaagccaaaggacaccctgatgatctcccgaccctgaagtgacctgcgtgtggatgtgtcccacgagatccgaagtg
aagttaatttgtacgtggacggcggtggaaagtgcacaacgccaagaccagccagagaggaacagtacaactccacccatccgggtgttccgtgtcacc
gtgtgcaccaggattggctgaacggcaagagtacaagtgcacccatgcgtgtcccaacaggccctgcctgcctccatcgaaaagaccatccaaaggccaaaggc
cagcccccggaaaccccgagggtgtacacactgcctccatgcgtgtcccaacaggccctgcctgcctccatcgaaaagaccatccaaaggccaaaggc
gatatcgccgtggaaatggagtgccaaacggccagccctgagaacaactacaagaccaccccccgtgtggactccgacggctattttccgtactccaaag
ctgacagttggacaagtcccggtggcagcaggccaaacgttctctgtccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgtccctg
agcccccggc

SEQ ID NO:21 UTI-Fc IgG1 3Ser K21S K22S 단백질 서열

avlpqeeegsgggqlvtvtsedscqlgysagpcmgmt sryfyngt smacet f qyggcmgnnnf vtekeclqt crtvaacnlpivrgpcraf iqlwafadavkgkcvlfpyggcqgnmkfysekecreycgvpgddee1lrepkssdkt ht cpcpcapellggssvflfppkpkdt lmisrtpevttvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhaktkpreeqnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpasiekt i skakgqprepqvyl ppsreemtknqvs1tclvkgfypsdiafewesngqpennykt tppv1dsdgsfflysk1tvdkrsrwqgnvfcsvmhealhnhytqks1s1spg

SEQ ID NO:22 UTI-Fc IgG1 3Ser K21S K22S DNA 서열

SEQ ID NO:23 UTI-Fc IgG1 3Ser d2 단백질 서열

avlpqeeegsgggqlvtvkktvaacnlpivrgpcrafqwlwafdavkgkcvlfpyggcqgnkfysekecreygvpgddee1lrepkssdkthtcpcapellggssvflfppkpkdtlmissrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeyckvsnkalpasiektiskakgqprepqvylppseemtknqvs1tclvkgfypsdiavewesngqpennykttppv1dsdgsfflysk1tvdksrwqqgnvfscsvmhealhmhytqks1s1spg

SEQ ID NO:24 UTI-Fc IgG1 3Ser d2 DNA 서열

gctgtgctccgtcaggaagggaaaggctctggcgaggccagctcgatgaccgaagtgaccaagaaaaccgtggccgcgttaacctgcctatcgcgccggaccctgtccatccctgtcgcccttattcagctgtggcctcgacgccgtgaaggcataatgcgtgttccctatggcgctgccaggaaatgaaacaagtctaccccgagaaagaatgcccgagactgtggcgtgccaggcgacgggatgaggaactgctgcggagccaaatcttccgacaagaccatcacctgtccaccttgccctgcggcccgagctgtgggaggatcctgttccctgttcccccggaaagccaaaggacaccctgtatgttcccgagccctgaagtgaccgtcgctgtggatgtgtccacgaggatccgaagtgaagttcaattggtacggtggacggcgtggaaagtgcacaacgccaagaccaagccagagaggaaacagtacaactccacctaccgggtgggtccgtgtaccgtgtccgtgaaccaggatggctgaacggcaagagatacaagtgtcaagggtgtccaaacaaggccctgcctgtccatcgaaaagaccatccaaaggccaaaggccagccggaaaccctgtacacactgtcccccgttagccggaaagagatgacaagaaccagggtgtccctgacccgtgtcgtaagggttctaccctccgatatcgccgtggaaatggagtccaaacgcccggccgtgagaacaactacaagaccaccccccgtgtccgtgactccgacggcttattccctgtactccaaagctgacagtggacaagttcccggtggcagcaggccacgtgttccctgtccgtatgcacgaggccctgt

cacaaccactacaccagaagtccctgtccctgagccccggc

SEQ ID NO:25 UTI-Fc IgG1 3Ser d1 단백질 서열

avlpqeeegsgggqlvtvttkkedscqlgysagpcmgmt sryfyngt smacet f qyggcmgnnnfvtekeclqtcrepkssdkth cppcpape l lggssv
f l fppkpkdt l m i s r t p e v t c v v d v s h e d p e v k f n w y v d g v e v h n a k t k p r e e q n s t y r v v s v l t v l h q d w l n g k e y k c k v s n k a l p a s i e k t i s k a k g q
p r e p q v y t l p p s r e e m t k n q v s l t c l v k g f y p s d i a v e w e s n g q p e n n y k t t p p v l d s d g s f f l y s k l t v d k s r w q q g n v f s c s v m h e a l h n h y t q k s l s l s
p g

SEQ ID NO:26 UTI-Fc IgG1 3Ser d1 DNA 서열

gctgtgctccgtcaggaagggaaaggctctggcgaggccagctcgtagccaaagt gaccaagaaggact cctgccagctgggactactctggccct
tgtatggcatgaccccccgtacttacaacggcacctccatggctcgagacattccagtacgccggctgatggcaacggcaacaactttgtgaca
gagaaagagtgcctgcagacctgcagagagccaaatcttccgacaagaccatacctgtccacctgcccggccggactgtgggaggatccctgtgt
ttccgttccccccaaagcccaaggacaccctgatgatctccggaccctgaagtgacctgcgtggtgatgttcccacgaggatccgaaagtgaag
ttcaatttgtacgtggacggcgtggaaagtgcacaacccaaagccagccagagagaaacagtacaactccacccatccgggtggtgcctgctgaccgtg
ctgcaccaggattggctgaacggcaaaagagtacaagtgcacgggtgtccacaaggccctgcctccatgaaaagaccatctccaaggccaaaggccag
ccccgggaacccagggtgacacactgccccctagccggaaagagatgacaaagaaccagggtgtccctgacctgtctgtgaaggattctaccctccgat
atcgccgtggaatgggagtccaaacggccaggcctgagaacaactacaagaccaccccccgtgtggactccgacggctatcttctgtactccaagctg
acagtggacaagtcccggtggcagcaggcaacgtgttctctgtccgtatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtccctgagc
ccggc

SEQ ID NO:27 mUTI-mFc mIgG1 단백질 서열

avlpqesegsgt epligt lkkedscqlnysegpclgmqeryyyngasmacetf qyggclgnnnf i sekdc lqt crt i aacnl p i vqgpcrafiklwafda
aqgkciqfhyyggckgngnkfysekeckekeycgvpgdgyeelirskivprdcgckpc i ct vpevssv i fppkpkdv l t i l t pkvt cvvdi skddpevqfsw
fvddvevht aqt qpreeqfnst frsvselpimhqdw l ngkefkcrvnsaafpapi ekt i sktkgrpakqv yti pppkeqmakdkvs l t cm i t df fpediv
ewqwgqpaen yknt qpm dtsyf v yskl nvqksnweagnt f t csvl heg l hnhht eks l shspgk

SEQ ID NO:28 mUTI-mFc mIgG1 DNA 서열

gcagtgctcccccaagagagtgaggggtcagggactgagccactaataactgggaccctcaagaagaagactcctgccagtcataattactcagaaggcccc
tgcttagggatgcaagagaggattactacaacggcgctccatggcctgcgagaccttcaatatgggggtgcctaggcaacggcaacaacttcattct
gagaaggactgtctgcagacatgtcgaccatagcggcctgaatctcccatagtccaaaggccctgcccggccctcaaaagctctgggatattgatgca
gcacaaggaaagtgcataccatccactacggggctgcaaaggcaacggcaacaattctactctgagaaggaaatgcaaaggactgtggagtccctgt
gatgggtacgagaaactaatacgcattaaatcgtgcctcggaactgcggctgcaagccctgcattgcacccgtgcccggagggtgtctccgttcatctc
ccacccaagcccaaggacgtgtgaccatcaccctgaccccaaagtgacctgcgtgtgtggacatctccaaggacgaccggaggtgcagttcagttgg
ttcgtggacgacgtgaaagtgcacaccggccagaccagccagagggaaacagttcaactccacccatcagatccgtgtccgagctgccatcatgcaccag
gactggctgaacggcaaaggttcaagtgcagactgaactcccccgcctccagcccccattgaaaagaccatctccaaggaccaaggccagacccaaaggcc
cccaagggttacccatccccccacccaaagaacagatggcaaggacaaagggtgcctgaccatgcattcaccgatcttcccaaggacccatcaccgt
gaatggcagtggAACGGCCAGCCGGAGAAACTACAAGAACCCAGCCATCATGGACACCGACGGCTCCTACTCCTGACTCCAAGCTAACGTGCAAG
AACTCCAACCTGGAGGCCGGCAACCCATCACCTGTAGCGTGTGCACCGAGGGCTGCACAACCCACACCGAGAAAGTCCCTGTCCTACCCCCGGCAAG

SEQ ID NO:29 Fc IgG1 3Ser UTI 단백질 서열

epkssdkthcppcappelggssvf1fppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevfnwydgvevhnaktkpreeqnystrvsvltvlhqdwlngeykckvsnkalpasiektiskakgqprepqvylppssreemtknqvs1tclvkgypsdiavewesngqpennyktppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfcscvmhealhnhytqks1s1spgkggggsgggsgggssavlpqeeegsggg1vtetvttkkedscqlgysagpcmgmtstryfngtsmacetfqyggcmngnnfvtekeclqtcrtvaaclnlpivrgpcraf1q1waf davkgkcv1fpyggcgnqgnkfyskecreyvcvpgdgdeellr

SEQ ID NO:30 Fc IgG1 3Ser UTI DNA 서열

ggcaacgttctcctgtccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgtccctgagccccggcaagggaggtggatcaggg
ggtgaggttccggggcgaggatcagctgtgtgcctcaggaagaggaaggctggcgaggccagctgtgaccgaagtgaccaagaaaggactcc
tgccagctggctactctggcccttgtatggcatgaccccggtacttctacaacggccatggctgcgagacattccagtacggcgctgc
atggcaacggcaacaacttgtgacagagaaagagtgcctgcagacctgcagaaccgtggccctgtaacctgcctatcgtgcgggacccgtcgcccc
ttatccagctgtggccttcgacgcgtgaaggcaatgcgtgttccctatggcgctgcagggaaatggaaacaagtctactccgagaaagaa
tgccgcgagactgtggcgtgccaggcagggatgaggaactgtcgcc

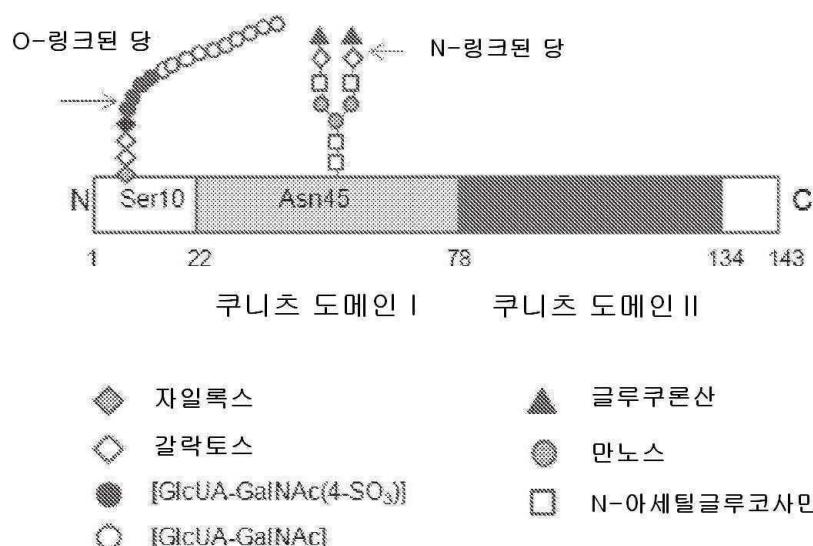
- | | |
|--------|--|
| [0206] | SEQ ID NO:31 hUTI 단백질 서열 |
| [0207] | avlpq eeegsgggql vtevkkeds cqlgysagpc |
| [0208] | mgmtstryfyn gtsmacetfq yggcmgngnn fvtekeclqt crtvaacnlp ivrgpcraf |
| [0209] | qlwafdavkg kcvlfpyggc qgngnkfyse kecreycgvp gdgdeellrf sn |
| [0210] | SEQ ID NO:32 AMBP prepro단백질 서열 |
| [0211] | mrslgall111 lsaclavsag pvptppdniq vqenfnisri ygkwynlaig stcpwlkkim |
| [0212] | drmtvstlvl gegateaeis mtstrwrkgv ceetsgayek ttdgkflyh kskwnitmes |
| [0213] | yvvhtnydey aiflkkfsr hhgptitakl ygrapqlret llqdfrvvaq gvgipedsii |
| [0214] | tmadrgecvp geqepepili prvrravlpq eeegsgggql vtevkkeds cqlgysagpc |
| [0215] | mgmtstryfyn gtsmacetfq yggcmgngnn fvtekeclqt crtvaacnlp ivrgpcraf |
| [0216] | qlwafdavkg kcvlfpyggc qgngnkfyse kecreycgvp gdgdeellrf sn |
| [0217] | SEQ ID NO:33 |
| [0218] | SGGGGS |
| [0219] | SEQ ID NO:34 |
| [0220] | SGGGGSGGGGS |
| [0221] | SEQ ID NO: 35 |
| [0222] | SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS |
| [0223] | SEQ ID NO:36 |
| [0224] | SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS |
| [0225] | SEQ ID NO:37 |
| [0226] | SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS |
| [0227] | |
| [0228] | SEQ ID NO:38 |
| [0229] | SGGGGSGGGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS |
| [0230] | SEQ ID NO:39 |
| [0231] | SGGGGSGGGGSGGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS |
| [0232] | SEQ ID NO:40 |
| [0233] | SGGGGSGGGGSGGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS |
| [0234] | SEQ ID NO:41 SGGGGSGGGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS |
| [0235] | |
| [0236] | SEQ ID NO:42 SGGGGSGGGGSGGGSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS |

[0237] SEQ ID NO:43

[0238] GSGGGSGGGGSGGGGS

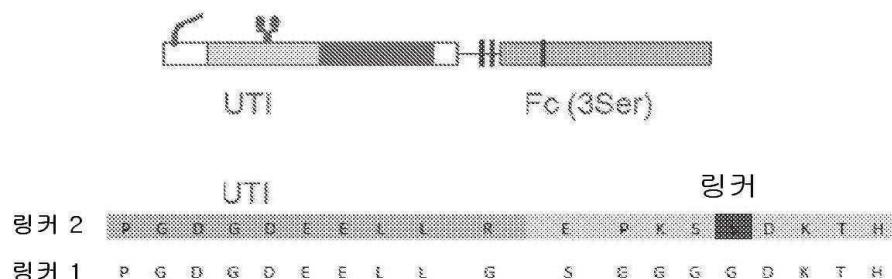
도면

도면1

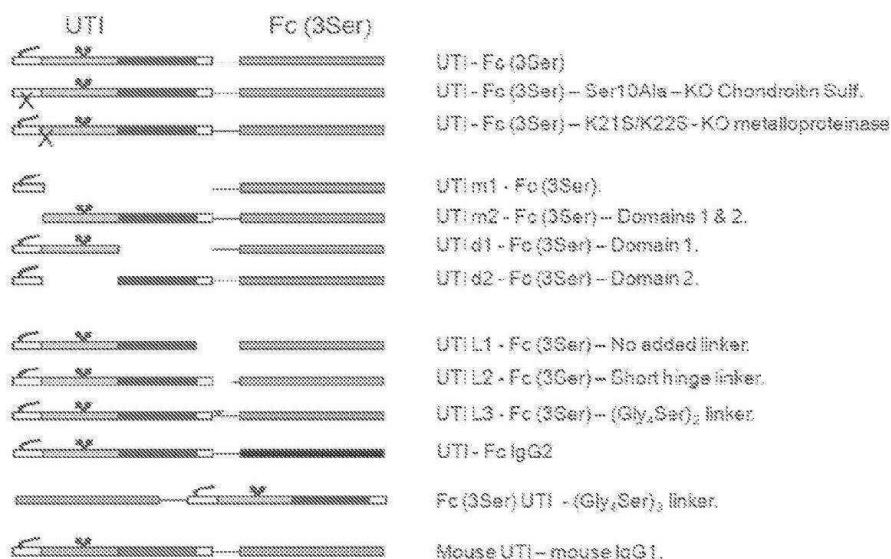


도면2

UTI - Fc (3Ser)

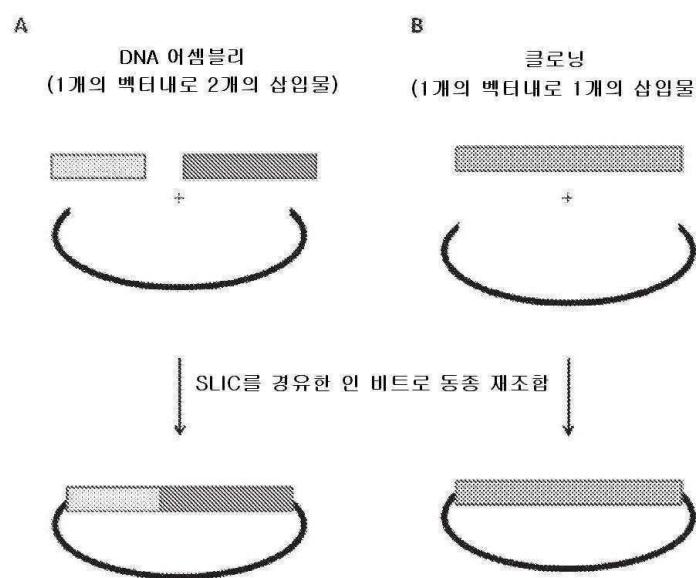


도면3



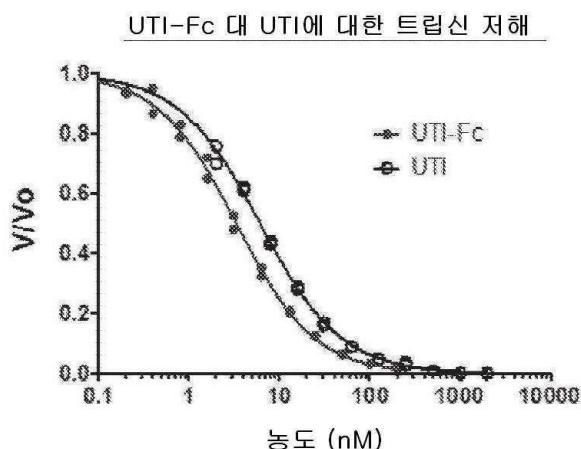
도면4

SLIC을 경유한 DNA 어셈블리 및 클로닝



■ MZ and Elledge SJ (2007), Harnessing homologous recombination *in vitro* to generate recombinant DNA via SLIC. *Nature Methods* 4(3):251-256.

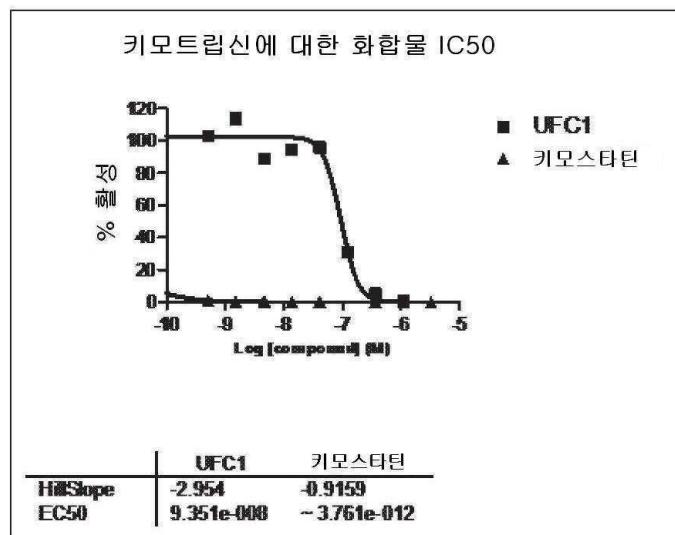
도면5



$$Y = Top / (1 + ((X / IC50)^{Hill}))$$

	UTI-Fc	UTI
Top	= 1.000	= 1.000
IC50	3.327	6.088
Hill	1.009	0.9666

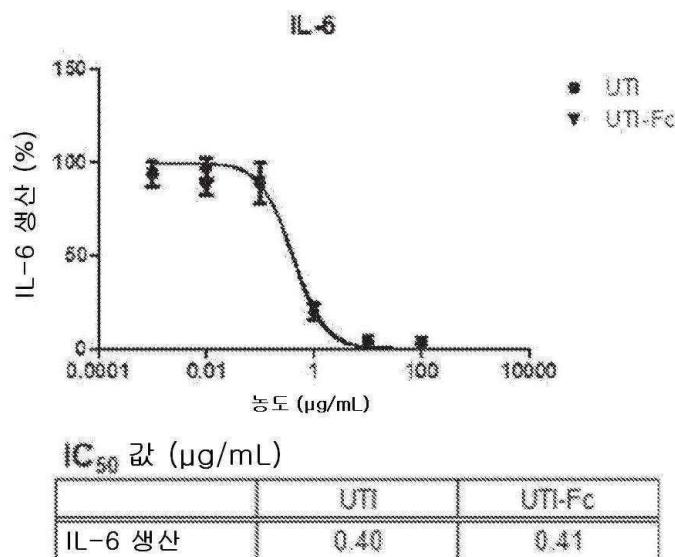
도면6



도면7

화합물 (M)			
표적	UTI-Fc (UFC1)	대조군 IC50 (M)	대조군 화합물
카스파제 1	1.33E-06	7.30E-08	IE TD-CHO
카텝신 C	5.48E-06	2.29E-07	E 64
카텝신 G	> 1.0E-05	6.53E-07	카모스타틴
키모트립신	9.35E-06	< 5.08E-10	카모스타틴
파파인	3.29E-06	< 5.08E-10	E 64
플라스민	6.63E-08	6.14E-08	가백세이트 메실레이트
프로테이나제 K		8.71E-08	프로테이나제 K 서체제
TACE/ADAM17	> 1.0E-05	1.69E-08	CN0001
트롬빈		2.60E-06	가백세이트 메실레이트
트립타제 베타 II		1.61E-09	가백세이트 메실레이트

도면8

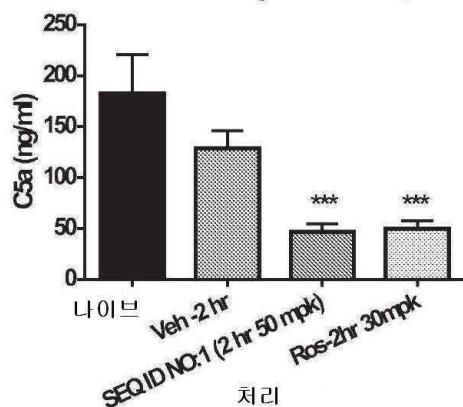


도면9

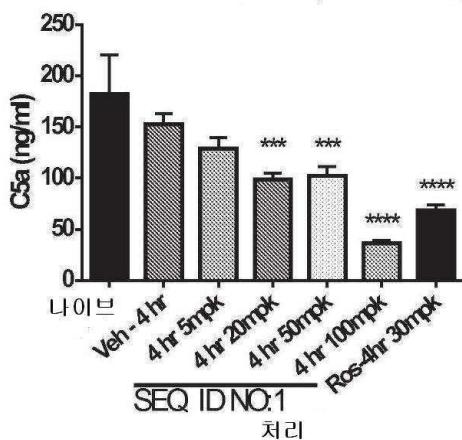
단백질 명칭	PPR #	역가 (μg/mL)	농도 (mg/mL)	부피 (mL)	수용 (mgs)	로드 부피 (mLs)	% 회수율
UTI-Fc(3Ser)	711	45	2.8	2	5.50	200	60.7
UTI-Fc(3Ser)-Ser10Ala	712	52	3.4	2	6.75	200	65.5
UTI-Fc(3Ser)-K21S/K22S	713	40	2.3	2	4.67	200	58.1
UTI m1-Fc(3Ser)	714	51	2.9	2	5.71	200	56.5
UTI m2-Fc(3Ser)	715	2					
UTI d1-Fc(3Ser)	716	41	2.5	2	4.94	200	60.7
UTI d2-Fc(3Ser)	717	52	2.7	2	5.42	200	52.3
UTI L1-Fc(3Ser)	718	33	2.1	2	4.18	200	62.7
UTI L2-Fc(3Ser)	719	40	2.4	2	4.80	200	60.3
UTI L3-Fc(3Ser) {Gly4Ser}2 linker	720	38	2.5	2	4.93	200	64.7
UTI-Fc(igG2)	721	39	2.5	2	5.06	200	64.3
Fc(3Ser)-UTI (Gly4Ser)3 linker	722	31	1.9	2	3.85	200	62.8
mouse UTI - mouse IgG1	723	4					

도면10

C3H 마우스에서 LPS 유도된 C5a에 미치는 SEQ ID NO:1의 효과 (mean + sem, n=8)



C3H 마우스에서 LPS 유도된 C5a에 미치는 SEQ ID NO:1의 효과 (mean + sem, n=8)



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> TAKEDA CALIFORNIA, INC.

<120> UTI FUSION PROTEINS

<130> UTI-5001-W0

<140><141><150> 61/943,617

<151> 2014-02-24

<160> 48

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 375

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 1

Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gln Leu Val

1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala

20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser

35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn

50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala

65 70 75 80

Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln

85 90 95

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr

100 105 110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys

115 120 125

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

130 135 140

Ser Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

145 150 155 160

Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

165 170 175

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

180 185 190

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

195 200 205

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

210	215	220	
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln			
225	230	235	240
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala			
245	250	255	
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro			
260	265	270	
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr			
275	280	285	
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser			
290	295	300	
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr			
305	310	315	320
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr			
325	330	335	
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe			
340	345	350	
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys			
355	360	365	
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
370	375		
<210> 2			
<211> 1125			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><221> source			
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"			
<400> 2			
gctgtgtgc ctcaggaaga ggaaggctct ggccggaggcc agctcggtac cgaagtgacc			60
aagaaagagg actcctgcca gctgggctac tctgcccggcc cttgtatggg catgaccc			120
cggtacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtgacgg cggctgcgt			180

ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgctgc agacctgcag aaccgtggcc 240
 gcctgttaacc tgcctatcg tgcgggaccc tgcgggcct ttatccagct gtggcccttc 300
 gacgccgtga agggcaaatg cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aaatggaaac 360
 aagtctact ccgagaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag 420
 gaactgctgg gatcaggcgg cggaggcgcac aagaccata cctgtccacc ttgcctgcc 480

cccgagctgc tggaggacc ttctgtgttc ctgtccccca caagccaa ggacaccctg 540
 atgatctccc ggaccctga agtgacctgc gtgggtggatgtgtccca cgaggatccc 600
 gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc gtggaaagtgc acaacccaa gaccaagccc 660
 agagaggaac agtacaactc cacctaccgg gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag 720
 gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aagggttcca acaaggccct gcctgcccc 780
 atcgaaaaga ccatctccaa ggccaaggcggc cagccccggg aaccccaggt gtacacactg 840
 cccctagcc gggaaagagat gacaaagaac caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaggga 900

ttctaccct ccgatatcgc cgtggaatgg gagtccaacg gccagcctga gaacaactac 960
 aagaccaccc cccctgtgct ggactccgac ggctcattct tcctgtactc caagctgaca 1020
 gtggacaagt cccgggtggca gcagggcaac gtgttctcct gctccgtat gcacgaggcc 1080
 ctgcacaacc actacaccca gaagtccctg tccctgagcc ccggc 1125

<210> 3

<211> 375

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 3

Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gln Leu Val

1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala

20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser

35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn

50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala

65 70 75 80

Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln

85 90 95

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr

100 105 110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys

115 120 125

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

130 135 140

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

145 150 155 160

Pro Glu Leu Leu Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

165 170 175

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

180 185 190

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

195 200 205

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

210 215 220

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

225 230 235 240

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

245 250 255

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

260 265 270

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

275 280 285

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

290 295 300

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

305 310 315 320

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

325 330 335

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

340 345 350

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

355 360 365

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

370 375

<210> 4

<211> 1125

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 4

gctgtgtgc ctcaggaaga ggaaggctct ggccggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc	60
aagaaagagg actcctgcca gctggctac tctgcggcc ctgttatggg catgacctcc	120
cggtaacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtaacgg cggctgcgt	180
ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag aaccgtggcc	240
gcctgttaacc tgcctatcgt gcggggaccc tgcgggcctt ttatccagct gtgggccttc	300
gacgccgtga agggcaaatg cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aaatggaaac	360
aagtctact ccgagaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cgggatgag	420

gaactgtgc gggagccaa atttccgac aagaccata cctgtccacc ttgcctgcc	480
cccgagctgc tgggaggatc ctctgtgttc ctgttcccc caaagccaa ggacaccctg	540
atgatctccc ggacccctga agtgacactgc gtgggtggatgtgtcccc cgaggatccc	600
gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc gtggaaatgc acaacgcca gaccaagccc	660
agagaggaac agtacaactc cacctaccgg gtgggtgtccg tgcgtaccgt gtcgaccag	720
gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aagggtgtcca acaaggccct gcctgcctcc	780
atcgaaaaga ccatctccaa ggccaaggc cagccccggg aaccccagggt gtacacactg	840

ccccctagcc gggaaagagat gacaaagaac caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaggga 900
 ttctaccct ccgatatacg cgtggaatgg gagtccaacg gccagcctga gaacaactac 960
 aagaccaccc cccctgtgct ggactccgac ggctcattct tcctgtactc caagctgaca 1020
 gtggacaagt cccggtgca gcagggcaac gtgttctcct gtcgggtat gcacgaggcc 1080
 ctgcacaacc actacaccca gaagtccctg tccctgagcc ccggc 1125

<210> 5

<211> 370

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 5

Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gln Leu Val

1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala

20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser

35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn

50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala

65 70 75 80

Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln

85 90 95

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr

100 105 110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys

115 120 125

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

130 135 140

Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly

145	150	155	160
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
165	170	175	
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
180	185	190	
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Met Glu Val His			
195	200	205	
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg			
210	215	220	
Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
225	230	235	240
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
245	250	255	
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
260	265	270	
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
275	280	285	
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
290	295	300	
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met			
305	310	315	320
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp			
325	330	335	
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His			
340	345	350	
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
355	360	365	
Gly Lys			
370			
<210> 6			
<211> 1110			
<212> DNA			

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 6

gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggccggaggcc agctcggtac cgaagtgacc	60
aagaaaagagg actcctgcca gctgggctac tctgccggcc ctgttatggg catgacccctcc	120
cggtaacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtgacgg cggctgcatg	180
ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgctgc agacctgcag aaccgtggcc	240
gcctgttaacc tgcctatcg tgcggggaccc tgcgggcct ttatccagct gtggccttc	300
gaccccggtga agggcaaatg cgtgctgttc ccctatggcg gtcgcaggaa aatggaaac	360
aagtttactt ccgagaaaga atgcccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag	420

gaactgtgc gggaaatcctg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga	480
ccgtcagtct tcctttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	540
gaggtcacgt gcggtgggtt ggacgtgagc cacgaagacc ccgagggtcca gttcaactgg	600
taatgtggacg gcatggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacggaggaa gcagttcaac	660
agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcgtgcacc aggactggct gaacggcaag	720
gagttacaagt gcaaggcttc caacaaaggc ctcccgcccccc ccatcgagaa aaccatctcc	780
aaaacccaaag ggcagcccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccattc ccggaggag	840

atgaccaaga accaggtcag cctgacactgc ctggtaaaag gtttctaccc cagcgacatc	900
gccgtggagt gggagagcaa tggcagccg gagaacaact acaagaccac acctccatg	960
ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtgg	1020
cagcagggga acgtttctc atgctccgtg atgcgtgagg ctctgcacaa ccactacaca	1080
cagaagagcc tctccctgtc tccggtaaa	1110

<210> 7

<211> 370

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 7

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

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

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

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

245 250 255

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

260 265 270

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

275 280 285

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

290 295 300

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met

305 310 315 320

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

325 330 335

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

340 345 350

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

355 360 365

Gly Lys

370

<210> 8

<211> 1110

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 8

gctgtgtgc ctcaggaaga ggaaggctct ggccggaggcc agctcggtgac cgaagtggacc	60
aagaaagagg actcctgcca gctgggctac tctgccggcc ctgttatggg catgacacctcc	120
cggtacttct aacaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtgacgg cggctgcgt	180
ggcaacggca acaactttgt gacagagaaaa gagtgccctgc agacctgcag aaccgtggcc	240
gcctgttaacc tgcctatcgt gcggggaccc tgcgggcct ttatccagct gtgggccttc	300
gacccgtga agggcaaattg cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggaaatggaaac	360

aagttctact ccgagaaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag 420

gaactgctgc gaaaaatgttg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 480
 ccgtcagtct tcctttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 540
 gaggtcacgt gcgtgggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 600
 tacgtggacg gcatggaggt gcataatgcc aagacaagc cacggagga gcaggtaac 660
 agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcgtgcacc aggactggct gaacggcaag 720
 gagtacaagt gcaaggcttc caacaaaggc ctcccgcccc ccatcgagaa aaccatctcc 780
 aaaacccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccattc ccgggaggag 840

atgaccaaga accaggtcag cctgacactgc ctggtaaaag gtttctaccc cagcgacatc 900
 gccgtggagt gggagagcaa tggcagccg gagaacaact acaagaccac acctccatg 960
 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtgg 1020
 cagcagggga acgtttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaca 1080
 cagaagagcc tctccctgtc tccggtaaa 1110

<210> 9

<211> 375

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 9

Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ala Gly Gly Gln Leu Val

1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala

20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser

35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn

50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala

65 70 75 80

Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln

85 90 95

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr

100 105 110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys

115 120 125

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

130 135 140

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

145 150 155 160

Pro Glu Leu Leu Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

165 170 175

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

180 185 190

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

195 200 205

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

210 215 220

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

225 230 235 240

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

245 250 255

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

260 265 270

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

275 280 285

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

290 295 300

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

305 310 315 320

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

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

<210> 10
<211> 1125
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 10

gctgtgtgc cttaggaaga ggaaggcgca ggcggaggcc agctcggtac cgaagtgacc	60
aagaaagagg actcctgcca gctgggctac tctgcggcc ctgttatggg catgaccc	120
cggtaacttca acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtgacgg cggctgc	180
ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgccgc agacctgcag aaccgtggcc	240
gcctgttaacc tgcctatcgt gcggggaccc tgcgggcct ttatccagct gtggcc	300
gacccgtga agggcaaattt cgtgtgttc ccctatggcg gtcgcaggaaatggaaac	360

aagtctact ccgagaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag	420
gaactgctgc gggagccaa atcttccgac aagaccata cctgtccacc ttgcctgcc	480
cccgagctgc tgggaggatc ctctgtttc ctgttcccc caagccaa ggacaccctg	540
atgatctccc ggaccctga agtgcactgc gtgggtgg atgttccca cgaggatccc	600
gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc gtggaaatgc acaacccaa gaccaagccc	660
agagaggaac agtacaactc cacctaccgg gtgggttccg tgctgaccgt gtcgcaccag	720
gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aagggttcca acaaggccct gcctgc	780

atcgaaaaga ccatctccaa ggccaaggc cagccccggg aacccagggt gtacacactg	840
ccccctagcc gggaaagat gacaaagaac caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaggaa	900
ttctaccctt ccgatatcgc cgtggatgg gagtccaacg gccagccgtga gaacaactac	960
aagaccaccc cccctgtgtt ggactccgac ggctcattct tcctgtactc caagctgaca	1020

gtggacaagt cccggggca gcagggcaac gtgttctcct gctccgtat gcacgaggcc 1080
 ctgcacaacc actacaccca gaagtcctg tccctgagcc ccggc 1125
 <210> 11
 <211> 353
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 11

Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala Gly Pro Cys Met Gly Met

1 5 10 15

Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser Met Ala Cys Glu Thr Phe
20 25 30

Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn Asn Phe Val Thr Glu Lys
35 40 45

Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala Ala Cys Asn Leu Pro Ile

50 55 60

Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln Leu Trp Ala Phe Asp Ala

65 70 75 80

Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr Gly Gly Cys Gln Gly Asn
85 90 95

Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys Arg Glu Tyr Cys Gly Val

100 105 110

Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp

115 120 125

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

130 135 140

Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

145 150 155 160

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

165 170 175

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

210 215 220

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu

225 230 235 240

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

245 250 255

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

260 265 270

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

275 280 285

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

290 295 300

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

305 310 315 320

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

325 330 335

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

340 345 350

Gly

<210> 12

<211> 1059

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 12

gaggactctt ggcagctggg ctactctgcc ggcccttgcata tgggcatgac ctcccggtac	60
ttctacaacg gcacccat ggcctgcgag acattccagt acggcggtg catggcaac	120
gcacaacaact ttgtacaga gaaagagtgct ctgcagacct gcagaaccgt ggcgcgt	180
aacctgccta tcgtgcggg accctgtcg gccttatcc agctgtggc cttcgacgcc	240
gtgaaggca aatgcgtct gttccctat ggcgggtgcc agggaaatgg aaacaagttc	300
tactccgaga aagaatgccg cgagttactgt ggcgtgccag gcacgggta tgaggaactg	360
ctgcgggagc ccaaatttc cgcacaagacc catacctgtc caccttgcct tgcccccag	420

ctgcgtggag gatcctctgt gttccctgtc ccccaaagc ccaaggacac cctgtatgtc	480
tcccgaccc ctgaagtgc ctgcgtgggt gtggatgtgt cccacgagga tcccgaaatgc	540
aagtcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag	600
gaacagtaca actccaccta ccgggtgggt tccgtgtca ccgtgtgc ccaggattgg	660
ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggtg tccacaagg ccctgcctgc ctccatcgaa	720
aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgccccct	780
agccgggaaag agatgacaaa gaaccagggtg tccctgaccc gtctgtgaa gggattctac	840

ccctccgata tcgcgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc	900
accccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttcgtt actccaagct gacagtggac	960
aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttcc tcctgtccgt tgatgcacga ggcctgcac	1020
aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agcccccggc	1059

<210> 13

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 13

Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gln Leu Val

1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

20 25 30

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

35	40	45
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
50	55	60
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
65	70	75
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
85	90	95
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
100	105	110
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
115	120	125
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
130	135	140
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
145	150	155
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
165	170	175
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
180	185	190
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
195	200	205
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
210	215	220
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
225	230	235
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
245	250	
<210> 14		
<211> 759		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><221>		

> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 14

gctgtgtgc	ctcaggaaga	ggaaggctt	ggcggaggcc	agctcgac	cgaagtgacc	60
aagaaagagc	ccaaatctt	cgcacaagacc	catacctgtc	cacccggccc	tgcggccgag	120
ctgctggag	gatcctctgt	gttcctgtt	ccccaaagc	ccaaggacac	cctgtatgtc	180
tcccgaccc	ctgaagtgtac	ctgcgtgggt	gtggatgtt	cccacgagga	tcccgaaatgt	240
aagttcaatt	ggtacgtgga	cggcgtggaa	gtgcacaacg	ccaagaccaa	gcccgagagag	300
gaacagtaca	actccaccta	ccgggtgggt	tccgtgtga	ccgtgtcga	ccaggattgg	360

ctgaacggca	aagagtacaa	gtgcaagggt	tccacaagg	ccctgcctgc	ctccatcgaa	420
aagaccatct	ccaaggccaa	gggcagccc	cgggaaaccc	aggtgtacac	actgccccct	480
agccggaaag	agatgacaaa	gaaccagggt	tccctgaccc	gtctcgtaa	gggattctac	540
ccctccgata	tcgcgtgga	atgggatcc	aacggccagc	ctgagaacaa	ctacaagacc	600
accccccctg	tgcgtggactc	cgacggctca	ttcttcctgt	actccaagct	gacagtggac	660
aagtcccggt	ggcagcaggg	caacgtgtt	tcctgtccg	tatgcacga	ggccctgcac	720
aaccactaca	cccagaagtc	cctgtccctg	agccccggc			759

<210> 15

<211> 384

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 15

Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gln Leu Val

1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala

20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser

35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn

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

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

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 370 375 380

<210> 16

<211> 1152

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 16

gctgtgtgc cttaggaaga ggaaggctt ggcggaggcc agctcggtac cgaagtggacc	60
aagaaagagg actcctgcca gctgggctac tctgcggcc ctgttatggg catgacctcc	120
cggtacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagttacgg cggctgcatt	180

ggcaacggca acaactttgt gacagagaaaa gagtgccctgc agacctgcag aaccgtggcc	240
gcctgttaacc tgccatcggt gcgccggaccc tgcgggcctt ttatccagct gtggcccttc	300
gacggccgtga agggcaaatg cgtgcgttcc ccctatggcg gctgccaggaaatggaaac	360
aagtctact ccgagaaaga atgcgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag	420
gaactgctgg gaggtggtgg atcagggtggc ggaggatcag agcccaatc ttccgacaag	480
accctatacc ttccaccccttgc cctgcggcc gagctgctgg gaggatcctc tgtgttcctg	540
ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgaa cccctgaagt gacctgcgtg	600

gtgggtggatg tgtcccacga ggatccgaa gtgaagttca attggtaacgt ggacggcgtg	660
gaagtgcaca acgccaagac caagccaga gaggaacagt acaactccac ctaccgggtg	720
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaagagta caagtgcag	780
gtgtccaaca agccctgccc tgcctccatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag	840

ccccgggaac cccaggtgta cacactgcc	cctagccggg aagagatgac aaagaaccag	900
gtgtccctga cctgtctcg	taaccctcg atatcgccgt ggaatgggag	960
tccaaacggcc	agcctgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc	1020

tcattttcc	tgtaactccaa gctgacagtg gacaagtccc ggtggcagca gggcaacgtg	1080
ttctcctgct	ccgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc	1140
ctgagccccg	gc	1152

<210> 17

<211> 365

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 17

Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gln Leu Val

1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala

20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser

35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn

50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala

65 70 75 80

Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln

85 90 95

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr

100 105 110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys

115 120 125

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

130	135	140
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe		
145	150	155
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
165	170	175
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
180	185	190
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
195	200	205
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
210	215	220
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys		
225	230	235
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
245	250	255
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
260	265	270
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
275	280	285
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
290	295	300
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
305	310	315
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
325	330	335
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His		
340	345	350
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
355	360	365
<210> 18		
<211> 1095		

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 18

gctgtgtgc ctcaggaaga ggaaggctt ggcggaggcc agctcgatcg cgaagtgcacc	60
aagaaagagg actcctgcca gctggctac tctgcccggcc ctgttatggg catgacccctcc	120

cggtacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtaacgg cggctgcatt	180
ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag aaccgtggcc	240
gcctgttaacc tgccatcgat gccccggacc tgcggggctt ttatccagct gtggcccttc	300
gacccgtga agggcaaattt cgtgcgtttc ccctatggcg gtcgcaggaaatggaaac	360
aagtctact ccgagaaaga atgcgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag	420
gaactgctgc ggtgtccacc ttgcctgccc cccgagctgc tggaggatc ctctgtgttc	480
ctgttccccca caaagcccaa ggacacccctg atgatctccc ggacccctga agtgcacccgc	540

gtgggtgtgg atgtgtccca cgaggatccc gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc	600
gtggaagtgc acaacgc当地 gaccaagccc agagaggaac agtacaactc cacctaccgg	660
gtgggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gatggctga acggcaaaga gtacaagtgc	720
aagggttcca acaaggcccct gcctgcctcc atcgaaaaga ccatctccaa ggccaaaggc	780
cagccccggg aaccccgatgt gtacacactg ccccttagcc gggaaagatg gacaaagaac	840
cagggttccc tgacctgtct cgtgaaggaa ttctaccctt ccgatatcgc cgtggatgg	900
gagtccaaacg gccagccctga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgtccgac	960

ggctcattct tcctgtactc caagctgaca gtggacaagt cccggggca gcagggcaac	1020
gtgttctctt gctccgtat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacccca gaagtcctgc	1080
tccctgagcc ccggc	1095

<210> 19

<211> 343

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 19

Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gln Leu Val

1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala

20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser

35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn

50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala

65 70 75 80

Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln

85 90 95

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr

100 105 110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys

115 120 125

Arg Glu Tyr Cys Gly Val Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

130 135 140

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

145 150 155 160

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

165 170 175

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

180 185 190

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

195 200 205

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

210 215 220

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

225 230 235 240

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 245 250 255
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 260 265 270

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

340

<210> 20

<211> 1029

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide"

<400> 20

gctgtgtc ctcaggaaga ggaaggctt ggcggaggcc agctcggtac cgaagtggacc	60
aagaaaaggagg actcctgcca gctgggctac tctggggcc cttgtatggg catgaccc	120
cggtacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtgacgg cggctgcatg	180
ggcaacggca acaacttgtt gacagagaaa gagtgctgc agacctgcag aaccgtggcc	240

gcctgttaacc tgcctatcgt gcggggaccc tgcgggcct ttatccagct gtgggccttc	300
gacggcggtga agggcaaattt cgtgtgttc ccctatggcg gctgccaggaaatggaaac	360
aagtctactt ccgagaaaga atgcgcgag tactgtggcg tgcctctgt gttccgtttc	420
cccccaaggcc ccaaggacac cctgatgatc tccggaccc ctgaagtgc acgtggcgtgg	480
gtggatgtgtt cccacgagga tcccgaaatg aagtcaattt ggtacgtgga cggcgtggaa	540
gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag gaacagtaca actccaccta cgggtggtg	600

tccgtgtga ccgtgtgca ccaggattgg ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg	660
tccaaacaagg ccctgcctgc ctccatcgaa aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc	720
cgggaacccc aggtgtacac actgccccct agccggaaag agatgacaaa gaaccagggtg	780
tccctgacct gtctcgtaa gggattctac ccctccgata tcgccgtgga atggagatcc	840
aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc acccccccgt tgctggactc cgacggctca	900
ttcttcctgt actccaagct gacagtggac aagtcccggt ggcagcaggg caacgtgttc	960
tcctgctccg tcatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg	1020
agccccggc	1029

<210> 21

<211> 375

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 21

Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gln Leu Val

1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Ser Ser Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala

20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser

35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn

50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala

65 70 75 80

Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln

85 90 95

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr

100 105 110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys

115	120	125
Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg		
130	135	140
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala		
145	150	155
160		
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro		
165	170	175
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val		
180	185	190
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val		
195	200	205
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln		
210	215	220
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln		
225	230	235
240		
Asp Trp Leu Asn Gly Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala		
245	250	255
Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro		
260	265	270
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr		
275	280	285
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser		
290	295	300
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr		
305	310	315
320		
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr		
325	330	335
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe		
340	345	350
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys		
355	360	365

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

370 375

<210> 22

<211> 1125

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 22

gctgtgtgc ctcaggaaga ggaaggctt ggcggaggcc agctcgatc cgaagtggacc	60
tcctccgagg actcctgcca gctgggctac tctggccggcc ttgtatggg catgaccc	120
cggtacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtgacgg cggctgcata	180
ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgccctgc agacctgcag aaccgtggcc	240

gcctgttaacc tgcctatcgt gccccggaccc tgcggggcct ttatccagct gtgggccttc	300
gacggcgatga agggcaaaatcg cgtgcgttcc ccctatggcg gctgccaggaaatggaaac	360
aagttctact ccgagaaaaga atgcgcgcag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag	420
gaactgtgc gggagccaa atcttccgac aagaccata cctgtccacc ttgcctgccc	480
cccgagctgc tgggaggatc ctctgtttc ctgttcccc caaagccaa ggacaccctg	540
atgatctccc ggaccctga agtgacctgc gtgggtgtgg atgttccca cgaggatccc	600
gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc gtggaaatgc acaacggcaaa gaccaagccc	660

agagaggaac agtacaactc cacctaccgg gtgggtccg tgctgaccgt gctgcaccag	720
gattggctga acggcaaaaga gtacaagtgc aagggttcca acaaggccct gcctgcctcc	780
atcgaaaaga ccatctccaa ggccaaggcc cagccccggg aaccccggt gtacacactg	840
ccccctagcc gggaaagagat gacaaagaac caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaggaa	900
ttctaccctt ccgatatcgc cgtggaatgg gagtccaacg gccagccctga gaacaactac	960
aagaccaccc cccctgtgtt ggactccgac ggctcattct tcctgtactc caagctgaca	1020
gtggacaagt cccgggtggca gcagggcaac gtgttctct gctccgtat gcacggggcc	1080

ctgcacaacc actacacccca gaagtccctg tccctgaggcc cggc	1125
--	------

<210> 23

<211> 320

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 23

Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gln Leu Val

1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Thr Val Ala Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val

20 25 30

Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val

35 40 45

Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly

50 55 60

Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro

65 70 75 80

Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

115 120 125

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

130 135 140

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

180 185 190

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys

195 200 205

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

210	215	220	
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
225	230	235	240
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
245	250	255	
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
260	265	270	
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys			
275	280	285	
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu			
290	295	300	
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
305	310	315	320
<210> 24			
<211> 960			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><221> source			
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"			
<400> 24			
gctgtgtgc cttaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcggtac cgaagtgacc			60
aagaaaaccc tggccgcctg taacctgcct atcgtgcggg gaccctgtcg ggcctttatc			
cagctgtggg cttcgacgc cgtgaaggcc aatgcgtgc tggccgcctt tggccgtgc			120
cagggaaatg gaaacaagtt ctactccgag aaagaatgcc gcgagttactg tggcgtgcca			
ggcgacgggg atgaggaact gctgcgggag cccaaatctt ccgacaagac ccataacctgt			180
ccaccccttgc ctgccccgca gctgctggga ggatcccttg tggccgtgc tggccgtgc			
cccaaggaca ccctgtatgt ctcccgacc cctgaagtga cctgcgtgg ggtggatgtg			240
tcccacgagg atcccaagt gaagttcaat tggtaacgtgg acggcgtgga agtgcacaac			
gccaaaggcca agcccaagaga ggaacagtac aactccacct accgggtggt gtccgtgctg			300
accgtgtgc accaggattt gctgaacggc aaagagtaca agtgcaggt gtccaaacaag			
gccaaaggcca agcccaagaga ggaacagtac aactccacct accgggtggt gtccgtgctg			360
accgtgtgc accaggattt gctgaacggc aaagagtaca agtgcaggt gtccaaacaag			
gccaaaggcca agcccaagaga ggaacagtac aactccacct accgggtggt gtccgtgctg			420
accgtgtgc accaggattt gctgaacggc aaagagtaca agtgcaggt gtccaaacaag			
gccaaaggcca agcccaagaga ggaacagtac aactccacct accgggtggt gtccgtgctg			480
accgtgtgc accaggattt gctgaacggc aaagagtaca agtgcaggt gtccaaacaag			
gccaaaggcca agcccaagaga ggaacagtac aactccacct accgggtggt gtccgtgctg			540
accgtgtgc accaggattt gctgaacggc aaagagtaca agtgcaggt gtccaaacaag			
gccaaaggcca agcccaagaga ggaacagtac aactccacct accgggtggt gtccgtgctg			600

gccctgcctg cctccatcga aaagaccatc tccaaaggcca agggccagcc ccgggaaccc 660
 cagggttaca cactgcccc tagccggaa gagatgacaa agaaccaggt gtcctgacc 720
 tgtctcgta agggattcta cccctccat atcgccgtgg aatgggagtc caacggccag 780
 cctgagaaca actacaagac caccccccgtgtggact ccgacggctc atttttcctg 840
 tactccaagc tgacagtggc caagtccgg tggcagcagg gcaacgtgtt ctccgtctcc 900

gtgatgcacg aggcctgca caaccactac acccagaagt ccctgtccct gagcccccgc 960

<210> 25

<211> 308

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 25

Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gln Leu Val

1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala

20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser

35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn

50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Glu Pro Lys

65 70 75 80

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

85 90 95

Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

100 105 110

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

115 120 125

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

130 135 140

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 145 150 155 160

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 165 170 175

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 180 185 190

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 195 200 205

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 210 215 220

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 225 230 235 240

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 245 250 255

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 260 265 270

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 275 280 285

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 290 295 300

Leu Ser Pro Gly

305

<210> 26

<211> 924

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide"

<400> 26

gctgtgtgc ctcaggaaga ggaaggctt ggcggaggcc agctcgatgac cgaagtggacc	60
aagaaagagg actcctgcca gctgggttac tctggccggcc cttgtatggg catgaccc	120

cggtacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtagcg cggtgcatt 180

ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgccctgc agacctgcag agagcccaa	240
tcttccgaca agaccatac ctgtccacct tgccctgccc ccgagctgct gggaggatcc	300
tctgtgttcc tttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgcgtcccg gaccctgaa	360
gtgacctgct tgggtggta tgcgtccac gaggatcccg aagtgaagtt caattggta	420
gtggacggcg tggaaatgca caacgccaag accaagccca gagaggaaca gtacaactcc	480
acctaccggg tgggtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaaagag	540
tacaagtgca aggtgtccaa caagggccctg cttgcctcca tggaaaagac catcttcaag	600

gccaaggggcc agccccggga accccaggtg tacacactgc cccctagccg ggaagagatg 660
acaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaaggat tctaccctc cgatatcgcc 720
gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 780
gactccgacg gctcattttt cctgtactcc aagctgacag tggacaagtcccggtggcag 840
cagggcaacg tggctccctg ctccgtatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 900
aagtccctgt ccctgagcccc cgcc 924

<210> 27

<211> 374

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 27

Ala Val Leu Pro Gln Glu Ser Glu Gly Ser Gly Thr Glu Pro Leu Ile

Thr Gly Thr Leu Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Asn Tyr Ser Glu

20 25 30

Gly Pro Cys Leu Gly Met Gln Glu Arg Tyr Tyr Tyr Asn Gly Ala Ser

35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Gly Asn

50 55 60

Asn Phe Ile Ser Glu Lys Asp Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Ile Ala

65	70	75	80
Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Gln Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Lys			
85	90	95	
Leu Trp Ala Phe Asp Ala Ala Gln Gly Lys Cys Ile Gln Phe His Tyr			
100	105	110	
Gly Gly Cys Lys Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys			
115	120	125	
Lys Glu Tyr Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Tyr Glu Glu Leu Ile Arg			
130	135	140	
Ser Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr			
145	150	155	160
Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp			
165	170	175	
Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp			
180	185	190	
Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp			
195	200	205	
Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn			
210	215	220	
Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp			
225	230	235	240
Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro			
245	250	255	
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala			
260	265	270	
Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp			
275	280	285	
Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile			
290	295	300	
Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn			
305	310	315	320

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

<210> 28

<211> 1122

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 28

gcagtgtgc cccaagagag tgaggggtca gggactgagc cactaataac tgggaccctc	60
aagaaagaag actcctgcca gctcaattac tcagaaggcc cctgcctagg gatgcaagag	120
aggtattact acaacggcgc ttccatggcc tgcgagacct ttcaatatgg gggttgccta	180
ggcaacggca acaacttcat ctctgagaag gactgtctgc agacatgtcg gaccatagcg	240
gcctgcaatc tccccatagt ccaaggcccc tgccgagcct tcataaagct ctggcattt	300

gatgcagcac aaggaaagtg catccaattc cactacgggg gctgcaaagg caacggcaac	360
aaattctact ctgagaagga atgcaaagag tactgtggag tccctggta tgggtacagag	420
gaactaatac gcagtaaaat cgtgcctcg gactgcggct gcaagccctg catctgcacc	480
tgccccgagg tgtcctccgt gttcatttc ccacccaagc ccaaggacgt gctgaccatc	540
accctgaccc ccaaagtgac ctgcgtggg gtggacatct ccaaggacga ccccgaggtg	600
cagttcagtt gttcgtgga cgacgtggaa gtgcacaccc cccagaccca gcccagagag	660
gaacagttca actccacctt cagatccgtg tccgagctgc ccatcatgca ccaggactgg	720

ctgaacggca aagagtcaa gtgcagagtg aactccgccc cttcccaagc ccccatgaa	780
aagaccatct ccaagaccaa gggcagaccc aaggcccccc aggtgtacac catccccca	840
cccaaagaac agatggccaa ggacaagggtg tccctgaccc gcatgatcac cgatttttc	900
ccagaggaca tcaccgtgga atggcagtgg aacggccagc ccgcccggaa ctacaagaac	960

accaggccca tcatggacac cgacggctcc tactcgtgt actccaagct gaacgtgcag	1020
aagtccaaact gggaggccgg caacacccctc acctgttagcg tgctgcacga gggcctgcac	1080
aaccaccaca ccgagaagtc cctgtccac tccccggca ag	1122

<210> 29

<211> 391

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 29

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1	5	10	15
---	---	----	----

Pro Glu Leu Leu Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

20	25	30
----	----	----

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

35	40	45
----	----	----

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

50	55	60
----	----	----

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln

65	70	75	80
----	----	----	----

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

85	90	95
----	----	----

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

100	105	110
-----	-----	-----

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

115	120	125
-----	-----	-----

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

130	135	140
-----	-----	-----

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Gly

225 230 235 240

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly

245 250 255

Ser Gly Gly Gln Leu Val Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser

260 265 270

Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg

275 280 285

Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly

290 295 300

Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu

305 310 315 320

Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly

325 330 335

Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly

340 345 350

Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys

355 360 365

Phe Tyr Ser Glu Glu Cys Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro Gly Asp

370 375 380

Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg

385 390

<210> 30

<211> 1173

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide"

<400> 30

gagccaaat ctccgacaa gaccatacc tgtccaccc gccctgcccc	60
ggaggatcct ctgtttcct gttcccca aagccaaagg acaccctgat gatctccgg	120

acccctgaag tgacctgcgt ggtggtgat gtgtccacg aggtccgaa agtgaagttc	180
aattggtagtggacggcgt ggaagtgcac aacgccaaga ccaagccag agaggaacag	240
tacaactcca cttaccgggt ggtgtccgtc ctgaccgtc tgaccaggaa ttggctgaac	300
ggcaaagagt acaagtgcac ggtgtccaaac aaggccctgc ctgcctccat cgaaaagacc	360
atctccaagg ccaaggggca gccccggaa ccccagggtt acacactgcc ccctagccgg	420
gaagagatga caaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaggatt ctaccctcc	480
gatatcgccg tggatggaa gtccaaacggc cagcctgaga acaactacaa gaccacccccc	540

cctgtgtgg actccgacgg ctcattttc ctgtactcca agctgacagt ggacaagtcc	600
cgggtggcagc agggcaacgt gttctctgc tccgtatgc acgaggccct gcacaaccac	660
tacacccaga agtccctgtc cctgagccccc ggcaagggag gtggtgatc aggagggtgga	720
ggttccggtg gcgaggatc agctgtgtc cctcaggaag aggaaggctc tggcgaggc	780
cagctgtga ccaaggtgac caagaaagag gactctgcc agctggcta ctctgcccggc	840
ccttgtatgg gcatgaccc tcgggtacttc tacaacggca cctccatggc ctgcgagaca	900
ttccagtagc gggctgcat gggcaacggc aacaacttg tgacagagaa agagtgcctg	960

cagacctgca gaaccgtggc cgcctgttaac ctgcctatcg tgcgggacc ctgtcggcc	1020
tttatccagc tgtggcctt cgacggcgtg aaggccaaat gcgtgtgtt cccctatggc	1080
ggctgccagg gaaatggaaa caagttctac tccgagaaag aatgccgcga gtactgtggc	1140
gtgccaggcg acggggatga ggaactgctg cggt	1173

<210> 31

<211> 147

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 31

Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gln Leu Val

1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala

20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser

35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn

50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala

65 70 75 80

Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln

85 90 95

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr

100 105 110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys

115 120 125

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

130 135 140

Phe Ser Asn

145

<210> 32

<211> 352

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 32

Met Arg Ser Leu Gly Ala Leu Leu Leu Leu Ser Ala Cys Leu Ala

1 5 10 15

Val Ser Ala Gly Pro Val Pro Thr Pro Pro Asp Asn Ile Gln Val Gln

20 25 30

Glu Asn Phe Asn Ile Ser Arg Ile Tyr Gly Lys Trp Tyr Asn Leu Ala

35 40 45

Ile Gly Ser Thr Cys Pro Trp Leu Lys Lys Ile Met Asp Arg Met Thr

50 55 60

Val Ser Thr Leu Val Leu Gly Glu Gly Ala Thr Glu Ala Glu Ile Ser

65 70 75 80

Met Thr Ser Thr Arg Trp Arg Lys Gly Val Cys Glu Glu Thr Ser Gly

85 90 95

Ala Tyr Glu Lys Thr Asp Thr Asp Gly Lys Phe Leu Tyr His Lys Ser

100 105 110

Lys Trp Asn Ile Thr Met Glu Ser Tyr Val Val His Thr Asn Tyr Asp

115 120 125

Glu Tyr Ala Ile Phe Leu Thr Lys Lys Phe Ser Arg His His Gly Pro

130 135 140

Thr Ile Thr Ala Lys Leu Tyr Gly Arg Ala Pro Gln Leu Arg Glu Thr

145 150 155 160

Leu Leu Gln Asp Phe Arg Val Val Ala Gln Gly Val Gly Ile Pro Glu

165 170 175

Asp Ser Ile Phe Thr Met Ala Asp Arg Gly Glu Cys Val Pro Gly Glu

180 185 190

Gln Glu Pro Glu Pro Ile Leu Ile Pro Arg Val Arg Arg Ala Val Leu

195 200 205

Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gln Leu Val Thr Glu Val

210 215 220

Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala Gly Pro Cys

225 230 235 240

Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser Met Ala Cys

245 250 255

Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn Asn Phe Val

260	265	270
Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala Ala Cys Asn		
275	280	285
Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln Leu Trp Ala		
290	295	300
Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr Gly Gly Cys		
305	310	315
Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys Arg Glu Tyr		
325	330	335
Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg Phe Ser Asn		
340	345	350

<210> 33

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 33

Ser Gly Gly Gly Ser

1	5
---	---

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 34

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1	5	10
---	---	----

<210> 35

<211> 16

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 35

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

1 5 10 15

<210> 36

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 36

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser

20

<210> 37

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 37

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 38

<

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 38

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 39

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 39

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Ser

35

<210> 40

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

35 40

<210> 41

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 41

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly

35 40 45

<210> 42

<211> 51

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ser

50

<210> 43

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 43

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

1 5 10 15

<210> 44

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 44

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser

<210> 45

<211> 19

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 45

Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp
 1 5 10 15
 Lys Thr His

<210> 46

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 46

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

1 5 10 15

Lys Thr His

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 47

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 48

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<

400> 48

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

1

5

10

15