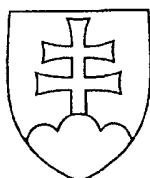


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287037

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. (2009):

C07K 19/00

C12N 15/62

C12N 15/70

C12N 1/21

- (21) Číslo prihlášky: **525-2001**
(22) Dátum podania prihlášky: **25. 10. 1999**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **7. 10. 2009**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2009**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/105 371, 09/428 082**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **23. 10. 1998, 22. 10. 1999**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 12. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2002**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **16. 9. 2009**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(67) Číslo pôvodnej prihlášky úžitkového vzoru v prípade odbočenia:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US99/25044**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/24782**
(96) Číslo podania európskej patentovej prihlášky:

(73) Majiteľ: **AMGEN INC., Thousand Oaks, CA, US;**

(72) Pôvodca: **Feige Ulrich, Newbury Park, CA, US;**
Liu Chuan-Fa, Longmont, CO, US;
Cheetham Janet, Montecito, CA, US;
Boone Thomas Charles, Newbury Park, CA, US;

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Modifikovaný peptidový produkt a jeho použitie, DNA, expresný vektor, hostiteľská bunka, farmaceutická kompozícia a spôsob prípravy farmakologicky aktívnej zlúčeniny**

(57) Anotácia:

Modifikovaný peptidový produkt všeobecného vzorca $(X^1)_a-F^1-(X^2)_b$ a jeho multiméry, kde F^1 je Fc doména; X^1 a X^2 sú každý jednotlivito vybraný z $-(L^1)_c-P^1$; $-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2$; $-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_e-P^3$; a $-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_e-P^3-(L^4)_f-P^4$; kde P^1 , P^2 , P^3 a P^4 sú randomizované sekvencie farmakologicky aktívnych peptidov; L^1 , L^2 , L^3 a L^4 sú linkery; a, b, c, d, e a f sú 0 alebo 1, pričom aspoň jeden z a alebo b je 1 a kde „peptid“ obsahuje 2 až 40 aminokyselín, pričom žiaden z X^1 a X^2 nie je natívny proteín. Použitie tohto produktu a DNA, ktorá ho kóduje. Expresný vektor obsahujúci túto DNA a hostiteľská bunka obsahujúca tento vektor. Farmaceutická kompozícia obsahujúca tento peptidový produkt. Spôsob prípravy farmakologicky aktívnej zlúčeniny zahŕňajúci a) výber peptidu, modulujúceho aktivitu proteínu; b) prípravu zlúčeniny, ktorá obsahuje aspoň jednu Fc doménu kovalentne viazanú k aspoň jednej aminokyselinovej sekvencii vybratého peptidu.

SK 287037 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka modifikovaného peptidového produktu a jeho použitia, DNA, ktorá ho kóduje, expresného vektora obsahujúceho túto DNA a hostiteľskej bunky obsahujúcej tento vektor, ďalej sa týka farmaceutickej kompozície obsahujúcej tento peptidový produkt. Okrem toho sa vynález týka tiež spôsobu prípravy farmakologicky aktívnej zlúčeniny.

Doterajší stav techniky

Rekombinantné proteíny sú vynárajúcou sa triedou terapeutických nástrojov. Tieto rekombinantné terapeutiká majú výhody v tom, že ich môžeme tvoriť a chemicky modifikovať. Tieto modifikácie môžu terapeutické proteíny chrániť, napr. blokovaním ich napadnutia proteolytickými enzýmami. Modifikácia proteínov môže tiež zvýšiť terapeutickú stabilitu proteínov, dobu obehu a biologickú aktivitu. Prehľadný článok opisujúci modifikácie a fúziu proteínov je tu zastúpený citáciou (Francis, 1992, Focus on Growth Factors 3: 4 -10).

Jedna z užitočných modifikácií je kombinácia s „Fc“ doménou protilátok. Protilátky obsahujú dve funkčne nezávislé časti -variabilnú doménu známu ako „Fab“, na ktorú sa viaže antigén, a nemennú doménu známu ako „Fc“, ktorá je spojená s takými efektorovými funkciami, ako je aktivácia komplementu a napadnutie fagocytickými bunkami. Fc má dlhý polčas rozpadu v sére, keďže Fab existuje iba krátko (Capon et al., 1989, Nature 337: 525-31). Ak sa Fc spojí dohromady s terapeutickým proteínom, môže tak predĺžiť terapeutickému proteínu polčas rozpadu alebo poskytnúť také funkcie, ako sú prítomnosť väzobného miesta Fc, väzby proteínu A, komplementová fixácia a azda aj placentárny prenos.

V tabuľke 1 sú zhrnuté v odbore známe funkcie Fc.

Tabuľka 1: Fúzia Fc s terapeutickými proteínmi

Forma Fc	Fúzny partner	Terapeutické aspekty	Literatúra
IgG1	N-koniec CD30-L	Hodgkinovo ochorenie, anaplastická lymfóma, T-bunečná leukémia	U.S. Patent 5,480,981
Myš1 Fcγ2a	IL-10	protizápalové, odmietnutie transplantátu	Zheng et al., 1995, J. Immunol 159: 5590- 600
IgG1	TNF receptor	septický šok	Fisher et al., 1996, N.Engl.J.Med, 334: 1697-1702; Van Zee, K. et al., 1996, J. Immunol. 156: 2221-30
IgG, IgA, TNF receptor IgM alebo IgE (bez prvej domény)		zápal, autoimunitné ochorenie	U.S. Pat. č. 5,808,029 uverejnený 15.9.1998
IgG1	CD4 receptor	AIDS	Capon et al., 1989, Nature 337: 525-31
IgG1, IgG3 IgG1	N koniec IL2 C koniec OPG	protirakovinné, protivírusové osteoartritída, rednutie kostí	Harvill et al., 1995, Immunotech 1: 95-105 WO 97/23614, vydaný 3.7.1997

IgG1	N koniec leptínu	proti obezite	PCT/US 97/23183, podaný 11.12.1997
Ľudský	CTLA-4	autoimunitné	Linsley, 1991, J.Exp.
IgGγ1		ochorenie	Med. 174: 561-9

Celkom odlišný prístup k vývoju terapeutických agens je prezeranie - skríning peptidovej knižnice. Interakcia proteínového ligandu so svojím receptorom väčšinou prebieha na relatívne veľkom povrchu. Jednako len, ako bolo ukázané na ľudskom rastovom hormóne a jeho receptore, iba niekoľko kľúčových zvyškov na povrchu prispieva k väčšine väzobnej energie (Clackson et al., 1995, Science 267: 383-6). Podstatná väčšina proteínových ligandov iba vykazuje väzbu epitópov v správnom postavení alebo slúži na funkcie, ktoré nesúvisia s väzbou. Preto sa teda môžu viazať na receptorový proteín daného veľkého proteínového ligandu molekuly iba „peptidové“ dĺžky (2-40 aminokyselín). Takéto peptidy môžu mimikovať bioaktivitu veľkého proteínového ligandu (peptidové agonisty) alebo, skrze kompetitívnu väzbu, inhibovať bioaktivitu veľkého proteínového ligandu („peptidové antagonisty“).

S fágovými peptidovými knižnicami (phage display peptide libraries) sa objavila mocná metóda na identifikáciu takýchto peptidových antagonistov a agonistov. Pozri napr. Scott et al., 1990, Science 249: 386, Devlin et al., 1990, Science 249: 404, U.S. Pat. No. 5,223,409, vystavený 29.6.1993, U.S. Pat. No. 5,733,731, vydaný 31.3.1998, U.S. Pat. No. 5,498,530, vydaný 12.3.1996, U.S. Pat. No. 5,432,018, vydaný 11.7.1995, U.S. Pat. No. 5,338,665, vydaný 16.8.1994, U.S. Pat. No. 5,922,545, vydaný 13.7.1999, WO 96/40987, vydaný 19.12.1996 a WO 98/15833, vydaný 16.4.1998. Každá z týchto prác je tu plne zastúpená citáciou. V takýchto knižniciach sú fúzované povrchové (coat) proteíny filamentárnych fágov s náhodnými peptidovými sekvenciami a tie sú potom ďalej vystavené. Bežne sú napríklad týmito peptidmi premývané extracelulárne receptorové domény imobilizované pomocou protilátok. Zachytené fágy môžu byť ďalej obohatené ďalšími rovnakými krokmi afinitnej purifikácie a množením. Peptidy, ktoré sa viažu najlepšie, môžu byť sekvenované. Takto sa identifikujú kľúčové rezidua v rámci jednej alebo viacej štruktúrne podobnej peptidovej rodiny. Pozri napr. Cwirla et al., 1997, Science 276: 1697-9, kde boli identifikované dve rozdielne peptidové rodiny. Peptidové sekvencie môžu tiež naznačiť, ktoré zvyšky môžu byť bezpečne zamenené alanínovým skenovaním (alanine scanning) alebo mutagenézou na úrovni DNA. Môžu byť ďalej vytvorené mutačné knižnice a tie použité na ďalšiu optimalizáciu sekvencií, ktoré sa viažu (Lowman, 1997, Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 26: 401-24).

Štruktúrna analýza interakcií proteín-proteín môže byť tiež použitá na predpoved' peptidov, ktoré mimikujú väzobnú aktivitu veľkých proteínových ligandov. Pri takejto analýze môže kryštálová štruktúra naznačiť identitu a relatívnu orientáciu kritických zvyškov veľkého proteínového ligandu, podľa ktorého bol peptid navrhnutý (pozri napr. Takasaki et al., 1997, Nature Biotech. 15: 1266-70). Tieto analytické metódy môžu byť použité na výskum interakcií receptorových proteínov a peptidov, ktoré boli vybrané pomocou fágov. Analýza týchto interakcií môže následne viesť k navrhnutiu takých zmien peptidov, ktoré povedú k zvýšeniu väzobnej afinity.

Vo výskume peptidov súťažia s metódou „phage display“ ďalšie metódy. Peptidová knižnica môže byť fúzovaná s karboxylovým koncom lac represora a exprimovaná v E. coli. Iná z metód založených na použití E.coli umožňuje vystavenie peptidov na vonkajšej strane bunkovej membrány fúziou peptidov s lipoproteínom asociovaným s peptidoglykánom (peptidoglycan-associated lipoprotein, PAL). Tieto a podobné metódy sú tu spoločne nazývané ako „E.coli display“. Ďalšia metóda je založená na zastavení translácie náhodnej RNA pred tým, ako je uvoľnená z ribozómu, čo vedie ku knižnici polypeptidov, ktoré sú stále asociované s naviazanou RNA. Ďalšie metódy zahrnujú chemickú väzbu peptidov na RNA (pozri napr. Roberts and Szostak (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 12297-303). Táto metóda a jej podobné metódy sú tu spoločne nazývané „RNA-peptidový skríning“. Boli vyvinuté chemicky odvodené peptidové knižnice, v ktorých sú peptidy imobilizované na stabilnom, umelom materiálu, ako je napr. polyetylénová tyčinka alebo živica priepustná pre roztoky. Ešte ďalšie chemicky odvodené peptidové knižnice používajú fotolitografiu na skenovanie peptidov imobilizovaných na sklíčkach. Tieto metódy a im podobné metódy sú tu spoločne nazývané „chemicko-peptidový skríning“. Chemicko-peptidový skríning môže byť výhodný, pretože dovoľuje použitie D-aminokyselín a ďalších neprirodných analóg a tiež nepeptidové elementy. Tak biologické, ako aj chemické metódy sú prehľadne spracované v Well and Lowman (1992), Curr. Opin. Biotechnol. 3: 355-62.

Všeobecne je možné fágovým displejom a metódami spomínanými objaviť každý peptid kopírujúci akýkoľvek proteín. Tieto metódy boli použité na mapovanie epitopov, identifikáciu kritických aminokyselín v interakciách proteín-proteín a viedli k objaveniu nových terapeutických látok (pozri napr. Cortese et al.,

(1996), Curr. Opin. Biotech. 7: 616 - 21. Peptidové knižnice sú dnes najčastejšie používané v imunologických štúdiách ako napr. pri mapovaní epitopov (Kreeger (1996), The Scientist 10 (13): 19-20.

Tu je zvlášť zaujímavé použitie peptidových knižníc a ďalších techník pri objavovaní farmakologicky aktívnych peptidov. Veľa z týchto peptidov identifikovaných v tomto odbore je zhrnuté v tabuľke 2. Peptidy sú opísané v citovaných publikáciách a každá z nich je tu takto plne zahrnutá odkazom. V tabuľke je opísaná farmakologická aktivita peptidov a vo veľa prípadoch je vyjadrená vo skratke v nasledujúcej zátvorke. Niektoré z týchto peptidov boli modifikované (napr. tak, aby vznikali diméry vzájomne prepojené na C-koncu). Bežne boli napr. skúmané peptidové knižnice s cieľom nájsť peptid viažuci sa na farmakologicky aktívny proteínový receptor (napr. receptor EPO). Najmenej v jednom prípade (CTLA4) bola peptidová knižnica prezeraaná s cieľom nájsť peptid viažuci sa na monoklonálne protilátky.

Tabuľka 2. Farmakologicky aktívne peptidy

Forma peptidu	Väzobný partner/ skúmaný proteín ^a	Farmakologická aktivita	Referencie
intrapeptid	receptor	EPO mimetický	Wrighton et al., (1996), Science 273: 458-63, US Pat. No. 5,773,569, vydaný 30.6.1998 Wrightonovi et al.
disulfidický	EPO		
viazaný			
dimér	receptor	EPO mimetický	Livnah et al. (1996), Science 273:469-71, Wrighton et al., (1997), Nature Biotechnology 15: 1261-5, International patent application WO 96/90772, vydaný 10.12.1996
vzájomne	EPO		
viazaný na C			
koncu			

lineárny	receptor	EPO mimetický	Narada et al., (1999), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96: 7569-74
	EPO		
lineárny	c-MPI	TPO mimetický	Cwirla et al., (1997) Science 276: 1696-9, U.S. Pat. No. 5,869,451, vydaný 9.2.1999, U.S. Pat. No. 5,932,946, vydaný 3.8.1999
dimér	c-MpI	TPO mimetický	Cwirla et al., (1997)
vzájomne			Science 276: 1696-9
viazaný na C			
-koncu			

^aProteíny, ktoré sú uvedené v tomto stĺpci môžu viazať zodpovedajúce peptidy (napr. receptor pre EPO alebo IL-receptor) alebo môžu byť napodobené týmito peptidmi.

Referencie vymenované pri každom peptide vysvetľujú či je molekula peptidu viazaná a/alebo či napodobňuje proteín.

disulfidický	stimulácia	Paukovitsbet al., (1989),
viazaný dimér	hematopoézy	Hoppe-Seylers Z. Physiol (mimetický G-CSF) Chem. 365: 303-11, Laerum et al., (1988), Exp. Hematol. 16: 274-80
alkylénom	G-CSF mimetický	Bhatnagar et al., (1996), J. Med. Chem. 39:3814-9, Cuthbertson et al., (1997) J. Med. Chem. 40: 2876-82, King et al., (1991), Exp. Hematol. 19:481, Blood 86 (Suppl.1):309a
viazaný dimér		

lineárny	IL receptor	zápalové a autoimúnne ochorenie ("antagonista IL alebo mimetický"IL-1ra)	U.S.Pat.No.5,608,035 U.S.Pat.No.5,786,331 U.S.Pat.No.5,880,096 Yanofsky et al., Proc. Natl. Acad.Sci.93: 7381-6, Akeson et al., (1996), J. Biol. Chem. 271: 30517-23, Wiekzorek et al., (1997) Pol.J.Pharmacol. 49: 107-17,Yanofsky (1996), PNAS, 93: 7381-7386
----------	-------------	--	--

lineárny	Facteur	stimulácia lymfocytov	Inagaki-Ohara et al.,
	thymique	("FTP mimetický")	(1996), Cellular Immunol.
	serique		171: 30-40, Yoshida (1984), Int.J. Immunopharmacol 6: 141 - 6
	(FTS)		

disulfidický	CTLA4 Mab	CTLA4 mimetický	Fukumoto et al., (1998), Nature Biotech 16: 267 - 70
viazaný vnútri			
peptidu			

exocyklický	TNF - α	antagonista	TNF- α	Takasaki et al., (1998), Nature Biotech 15: 1266 - 70, WO 98/53842, publikovaný 3.12.1998
	receptor			
^b FTS je tymický hormón napodobňovaný molekulou tohto vynálezu skôr ako receptor naviazaný molekulou tohto vynálezu.				
lineárny	TNF - α	antagonista	TNF- α	Chitinos-Rojas (), J. Imm., 5621-5626
	receptor			
disulfidický	C3b	inhibícia	aktivácie	Sahu et al., (1996), J
viazaný vnútri		komplementu,		Immunol. 157: 884- 91,
peptidu		autoimúnne		Mokiris et al. (1998), Protein Sci. 7: 619 - 27
		ochorenia		
		(antagonista C3b)		
lineárny	vinkulín	procesy	bunečnej	Adey et al., (1997), Biochem adhézie - bunečný J. 324: 523 - 8 rast, diferenciácia, hojenie poranení, metastázy tumorov ("vinkulín väzobný)
lineárny	C4 väzobný	antitrombotický		Linse et al., (1997), J.
	proteín			Biol. Chem. 272: 14658 - 65
	(C4BP)			

lineárny urokinázový procesy v súvisi	Goodson et al., (1994),
receptor s interakciou	Proc. Natl. Acad. Sci. 91:
urokinázy s jej	7129-33,
receptorom (napr.	International application WO
angiogenézy	97/35969,
metastázy, invázie tumorových buniek), (antagonista UKR)	publikovaný 2.10.1997
lineárny Mdm2, Hdm2 Inhibícia aktivácie	Picksley et al., (1994).
p53 spôsobená Mdm3	Oncogene 9: 2523-9,
alebo hdm2,	Bottger et al., (1997) J.
antitumorové	Mol. Biol.
(antagonista	269: 744-56, Bottger et al.,
Mdm/hdm)	(1996) Oncogene 13: 2141-7
Lineárny p21 ^{WAF1} antitumorová	Batt et al., (1997), Curr.
napodobnením	Biol. 7: 71 - 80
aktivity p21 ^{WAF1}	
lineárny farnezylná protinádorová -	Gibbs et al., (1994), Cell
transferáza prevenciou aktivácie	77: 175 - 178
ras onkogénov	

lineárny efektorová protinádorová,	Moodie et al., (1994),
------------------------------------	---------------------------

doména Ras inhibuje biologické	Trends Genet 10: 44-48;
funkcie ras onkogénu	Rodriguez et al., (1994), Nature 370: 527-532

lineárny domény	protinádorová, inhibuje Pawson et al., (1993),
SH2/SH3	rast tumorov aktiváciou Curr. Biol. 3: 434- tyrozínkináz 932; Yu et al. (1994), Cell 76: 933-945

Lineárny Pl6 ^{INK4}	protinádorová, Fahraeus et al., (1996), Curr. Biol. 6: 84-91
napodobňuje aktivitu p16,	
napr. inhibuje cyklín D-	
Cdk komplex ("napodobňujúci p16")	

Lineárny Src, Lyn inhibuje aktiváciu buniek,	Stauffer et al., (1997), Biochem. 36: 9388 - 94
stavy v súvisi s IgE,	
hypersenzitívitú typu I,	
("antagonista Mast cell")	

lineárny proteáza liečenie zápalových	International
Mast cell ochorení v súvisi	application
	WO
s uvoľňovaním tryptázy - 6	98/33812,
	vydanej
("inhibitor proteázy Mast	6. augusta
cell")	1998

lineárny SH3 domény liečba chorobných stavov	Rickles et al., 1994, sprostredkovaných SH3
	EMBO J 13: 5598-5604;
("antagonista SH3")	Sparks et al., 1994, J. Biol. Chem. 269: 23853 - 6; Sparks et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 1540-4

lineárny HBV core liečenie HHV vírusových	Dyson and Muray
	1995, antigén infekcií ("anti-HBV")
(HbcAg)	Proc. Natl. Acad. Sci 92: 2194 - 8

lineárny selektívny adhézia neutrofilov;	Martens et al., 1995, zápalové ochorenia
	J.Biol. Chem. 270: 21129 - 36;
("antagonista selektínov")	European patent application EP 0 714 912, vydaný 5.6.1996

lineárny, kalmodulín antagonista kalmodulínu	Pierce et al., 1995, Molec. Diversity 1: 256 - 65;
cyklizovaný	Dedman et al., 1993, j. Biol. Chem. 268: 23025- 30; Adey and Kay 1996, Gene 169: 133-4

lineárny, integríny navádzanie k tumorom, liečba International
 cyklizovaný stavov vzťahujúcich sa applications WO 95/
 k bunecným prípadom, ktoré 14714, vydanej 1.6.
 v súvisi s integrínmi, vrátane 1995; WO 97/08203,
 agregácie krvných doštičiek, vydanej 6.3. 1997; WO
 trombózy, liečba zranení, 98/10795, vydanej 19.3.
 osteoporóza, hojenie tkanív, 1998; WO 99/24462,
 angiogenézy (napr. pri vydanej 20.5.1999; Kraft
 liečbe rakoviny), narušovania et al., 1999, J. Biol.
 tumorov Chem. 279: 1979-1985

lineárny, fibronektín a liečba zápalových a WO 98/09985,
 vydaný
 cyklický extracelulárne autoimúnných stavov 12.3.1998
 zložky T-buniek
 a makrofágov

lineárny somatostatín liečba a prevencia tumorov European
 patent
 a kortistatín produkujúcich hormóny, application 0 911
 393.,
 akromegália, gigantizmus, vydaný 28.4.1999
 demencia, žalúdočné vredy,
 rast tumorov, inhibícia
 sekrécia hormónov, modulácia
 spánku a nervovej aktivity

lineárny bakteriálny antibiotikum; septický šok; US Pat. No.
 5,877,151,
 lipopolýza- choroby modulovateľné CAP37 vydaný
 charid

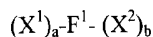
lineárny, pardaxín,	<i>antipatogénny</i>	WO 97/31019, vydaný 28.8.1997
cyklický mellitín vrátane D- aminokyselín		
lineárny, VIP	<i>impotencia,</i>	WO 97/90070, vydaný 30.10.1997
cyklický	<i>neurodegeneratívne ochorenia</i>	
lineárny	CTLs	rakovina
		EP 0 770 624, vydaný 2.5.1997
lineárny	THF-gama2	Burnstein 1988, Biochem., 27: 7066-71
lineárny	Amylín	Cooper 1987, Proc Natl. Acad. Sci., 89: 8628-32
lineárny	Adrenomedulín	Kitamura, 1993, BBRC, 192: 553-60
cyklický, VEGF	<i>anti-angiogénny,</i>	Fairbrother, 1998,
lineárny	<i>rakovina, reumatická artritída, diabetická retinopatia, lupienka ("Antagonista VEGF")</i>	Biochem., 37: 17754- 17764

cyklický	MMP	zápal a autoimunitné ochorenie; rast tumoru ("inhibítor MMP")	Koivunen, 1999, Nature Biotech., 17: 768 - 774
fragment HGH			US Pat. NO. 5, 869, 452
Echistatin	inhibícia agregácie krvných doštičiek		Gan, 1988, j. Biol. chem., 263: 19827-32
lineárny autoantibody	SLE	SLE	WO 96/30057, vydaný 3.10.1996
GD1 alfa		potlačenie rakovinových metastáz	Ishikawa et al., 1998, FEBS Lett., 441: 20-4
antifosfolipid , protilátky	endotelová aktivácia buniek,		Blank et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 5164 -8
proti beta 2-glykoproteín I (β 2GPI)	antifosfolipidový syndróm (APS), tromboembolický fenomén, trombocytopénia a opakujúci sa potrat		
lineárny	receptor T buniek, reťazec beta	diabetes	WO 96/11214, vydaný 18.9.1996

Peptidy identifikované pomocou skríningu peptidových knižníc boli pokladané skôr za navádzacie peptidy vo vývoju terapeutických látok ako za samotné terapeutické látky. Ako ostatné proteíny a peptidy, boli by *in vivo* aj tieto rýchlo odstránené buď filtráciou, bunkovými odstraňujúcimi mechanizmami v retikuloendoteliálnom systéme alebo proteolytickou degradáciou. (Francis (1992), Focus on Growth factors 3: 4-11. Výsledkom nakoniec je, že sa teraz používajú identifikované peptidy na „validáciu“ cieľov jednotlivých liečiv alebo ako lešenia pre navrhnutie organických látok, ktoré nemôžu byť tak jednoducho či tak rýchlo identifikované s použitím chemického skríningu knižníc (Lowman, 1997, Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 26: 104-24; Kay et al., 1998, Drug Disc. Today 3: 370 - 378. Pre odbor bude prínosný proces, ktorým tieto peptidy môžu ľahko pomáhať vzniku nových terapeutických látok.

Podstata vynálezu

Prvým aspektom predmetu vynálezu v základnom uskutočnení i) je modifikovaný peptidový produkt všeobecného vzorca



a jeho multiméry, kde F^1 je Fc doména;

X^1 a X^2 sú každý jednotlivo vybraný z

- $(L^1)_c-P^1$;
- $(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2$;
- $(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_e-P^3$; a
- $(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_e-P^3-(L^4)_f-P^4$;

kde P^1 , P^2 , P^3 a P^4 sú vzájomne nezávislo randomizované sekvencie farmakologicky aktívnych peptidov;

L^1 , L^2 , L^3 a L^4 sú vzájomne od seba nezávislé linkery;

a, b, c, d, e, a f dosahujú nezávisle hodnôt 0 alebo 1, za predpokladu, že aspoň jeden z a/alebo b je 1 a kde „peptid“ sa vzťahuje na molekuly obsahujúce 2 až 40 aminokyselín a kde žiaden z X^1 a X^2 nie je natívny proteín.

Prednostné uskutočnenia prvého aspektu predmetu vynálezu zahŕňajú

ii) Modifikovaný peptidový produkt podľa uskutočnenia i), majúci všeobecný vzorec X^1-F^1 alebo F^1-X^2 .

iii) Modifikovaný peptidový produkt podľa uskutočnenia i), majúci všeobecný vzorec $F^1-(L^1)_c-P^1$.

iv) Modifikovaný peptidový produkt podľa uskutočnenia i) majúci všeobecný vzorec $F^1-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2$.

v) Modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až iv), kde F^1 je Fc doménou IgG.

vi) Modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až iv), kde F^1 je Fc doménou IgG1.

vii) Modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až iv), kde F^1 obsahuje sekvenciu SEQ ID NO: 2.

viii) Modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až vii), kde P^1 , P^2 , P^3 a P^4 sú nezávislo randomizované sekvencie peptidu IL-1 antagonistu.

ix) Modifikovaný peptidový produkt podľa uskutočnenia viii), kde sekvencia peptidu IL-1 antagonistu je vybratá zo sekvencií SEQ ID NO: 212, 907, 908, 909, 910, 917 a 979.

x) Modifikovaný peptidový produkt podľa uskutočnenia viii), kde sekvencia peptidu IL-1 antagonistu je vybratá zo sekvencií SEQ ID NO: 213 až 271, 671 až 906, 911 až 916 a 918 až 1023.

xi) Modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až vii), kde P^1 , P^2 , P^3 a P^4 sú nezávislo randomizované sekvencie EPO-mimetického peptidu.

xii) Modifikovaný peptidový produkt podľa uskutočnenia xi), kde sekvencia EPO-mimetického peptidu je vybratá z tabuľky 5.

xiii) Modifikovaný peptidový produkt podľa uskutočnenia xi) obsahujúci sekvenciu vybratú zo SEQ ID NO: 83, 84, 85, 124, 419, 420, 421 a 461.

xiv) Modifikovaný peptidový produkt podľa uskutočnenia xi) obsahujúci sekvenciu vybratú zo SEQ ID NO: 339 a 340.

xv) Modifikovaný peptidový produkt podľa uskutočnenia xi) obsahujúci sekvenciu vybratú zo SEQ ID NO: 20 a 22.

xvi) Modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až vii), kde P^1 , P^2 , P^3 a P^4 sú nezávislo randomizované sekvencie TPO-mimetického peptidu.

xvii) Modifikovaný peptidový produkt podľa uskutočnenia xvi), kde sekvencia TPO-mimetického peptidu je vybratá z tabuľky 6.

xviii) Modifikovaný peptidový produkt podľa uskutočnenia xvi) obsahujúci sekvenciu vybratú zo SEQ ID NO: 6 a 12.

xix) Modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až vii), kde P^1 , P^2 , P^3 a P^4 sú nezávislo randomizované sekvencie TNF antagonistického peptidu.

5 xx) Modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až vii), kde P^1 , P^2 , P^3 a P^4 sú nezávislo randomizované sekvencie GCSF-mimetického peptidu.

Druhým aspektom predmetu vynálezu (uskutočnenie vynálezu xxi)) je DMA kódujúca modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek uskutočnenia i) až xx).

10 Tretím aspektom predmetu vynálezu (uskutočnenie vynálezu xxii)) je expresný vektor obsahujúci DNA podľa uskutočnenia xxi).

Štvrtým aspektom predmetu vynálezu (uskutočnenie vynálezu xxiii)) je hostiteľská bunka obsahujúca expresný vektor podľa uskutočnenia xxii).

Prednostné uskutočnenie xxv) bunka podľa uskutočnenia xxiv) je bunka *E.coli*.

15 Piatym aspektom predmetu vynálezu (uskutočnenie vynálezu xxv)) je farmaceutická kompozícia, ktorá obsahuje modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až xx) spolu s farmaceuticky prijateľným riedidlom, konzervantom, sprostredkovateľom rozpúšťania, emulgátorom, adjuvantom a/alebo nosičom.

Šiestym aspektom predmetu vynálezu (uskutočnenie vynálezu xxvi)) je modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení i) až xx) na použitie ako terapeutické alebo profylaktické činidlo.

20 Posledným aspektom predmetu vynálezu (uskutočnenie vynálezu xxvii)) je spôsob prípravy farmakologicky aktívnej zlúčeniny, ktorý zahŕňa

a) výber aspoň jedného randomizovaného peptidu, ktorý moduluje aktivitu proteínu, ktorý je predmetom záujmu,

25 b) prípravu farmakologického činidla, ktoré obsahuje aspoň jednu Fc doménu kovalentne viazanú k aspoň jednej aminokyselinovej sekvencii vybratého peptidu alebo peptidov, kde „peptid“ sa vzťahuje na molekulu obsahujúcu 2 až 40 aminokyselín.

Prednostné uskutočnenia posledného aspektu predmetu vynálezu zahŕňajú

30 xxviii) Spôsob podľa uskutočnenia xxvii), kde peptid je vybraný postupom zahŕňajúcim skríning z fágovej knižnice (phage display library), knižnice prezentovanej v *E.coli*, ribozomálnej knižnice alebo chemickej peptidovej knižnice.

xxix) Spôsob podľa uskutočnenia xxvii) alebo xxviii), kde peptidom je randomizovaný EPO-mimetický peptid.

xxx) Spôsob podľa uskutočnenia xxvii) alebo xxviii), kde peptidom je randomizovaný TPO-mimetický peptid.

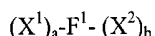
35 xxxi) Spôsob podľa uskutočnenia xxvii) alebo xxviii), kde peptidom je randomizovaný IL-1 antagonistický peptid.

xxxii) Spôsob podľa uskutočnenia xxvii) alebo xxviii), kde peptidom je randomizovaný GCSF-mimetický peptid.

40 xxxiii) Spôsob podľa uskutočnenia xxvii) alebo xxviii), kde peptidom je randomizovaný TNF-antagonistický peptid.

xxxiv) Spôsob podľa uskutočnenia xxvii) alebo xxviii), kde peptid je vybraný z tabuľky 4 až 20.

xxxv) Spôsob podľa uskutočnenia xxvii) alebo xxxiv), kde pripravená zlúčenina má všeobecný vzorec



45 alebo ide o jej multimér, kde F^1 je Fc doména;
 X^1 a X^2 sú každý jednotlivý vybraný z

50 - $(L^1)_c-P^1$;
 - $(L^1)_c-P-(L^1)_d-P^2$;
 - $(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_c-P^3$; a
 - $(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_e-P^3-(L^4)_f-P^4$;

kde P^1 , P^2 , P^3 a P^4 sú vzájomne nezávislo randomizované sekvencie farmakologicky aktívnych peptidov;

L^1 , L^2 , L^3 a L^4 sú vzájomne od seba nezávislé linkery;

55 a, b, c, d, e, a f dosahujú nezávisle hodnôt 0 alebo 1, za predpokladu, že aspoň jeden z a/alebo b je 1 a kde žiaden z X^1 a X^2 nie je natívny proteín.

xxvi) Spôsob podľa uskutočnenia xxxv), kde pripravovaná zlúčenina má vzorec



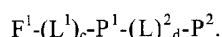
60 alebo



xxvii) Spôsob podľa uskutočnenia xxxv), kde pripravovaná zlúčenina má vzorec



alebo



xxxviii) Spôsob podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení xxvii) až xxxvii), kde F^1 je Fc doména IgG.

xxxix) Spôsob podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení xxvii) až xxxvii), kde F^1 je Fc doména IgG.

xl) Spôsob podľa ktoréhokoľvek z uskutočnení xxvii) až xxxvii), kde F^1 obsahuje sekvenciu SEQ ID NO: 2.

Predkladaný vynález sa týka procesu, ktorým je zvýšený polčas rozpadu *in vivo* jedného alebo viacerých biologicky aktívnych peptidov. Toto zvýšenie je dosiahnuté fúziou s nosičom. V tomto vynáleze sú farmakologicky aktívne zmesi pripravované postupom zahrňujúcim:

a) výber aspoň jedného peptidu, ktorý moduluje aktivitu proteínu, ktorý je predmetom záujmu a

b) prípravu farmakologickej látky obsahujúcej aspoň jeden nosič kovalentne naviazaný na aspoň jednu aminokyselinovú sekvenciu vybraného peptidu.

Uprednostňovaným nosičom je Fc doména. Peptidy vybrané v kroku a) sú výhodne exprimované vo fágovej knižnici. Nosič a peptid môžu byť naviazané pomocou N alebo C konca peptidu alebo nosiča, ako je opísané ďalej. Deriváty spomínaných látok (opísaných ďalej) sú tiež zahrnuté v tomto vynáleze.

Zlúčeniny v tomto vynáleze môžu byť pripravené štandardnými syntetickými metódami, technikami rekombinantnej DNA alebo akýmkoľvek inými metódami prípravy peptidov a fúzie proteínov. Zlúčeniny tohto vynálezu, ktoré zahrňujú nepeptidové časti, môžu byť v prípade potreby syntetizované štandardnými organickými chemickými reakciami vedľa štandardných reakcií peptidovej chémie.

Ako primárne využitie je zamýšľané terapeutické alebo profylaktické. Peptid viazaný na nosič môže mať aktivitu podobnú alebo dokonca väčšiu ako prírodný ligand napodobňovaný peptidom. Určité prirodzené látky, založené na podobnosti s ligandom môžu navyše indukovať produkciu protilátok proti vlastným pacientovým endogénnym ligandom. Peptidy, ktoré sú naviazané na nosič sa tejto pasci vyhnú, pretože majú malú alebo typicky žiadnu sekvencijnú identitu s prirodzeným ligandom.

Hoci väčšina látok bola zamýšľaná ako terapeutické prostriedky, môžu byť látky tohto vynálezu použité k skriningu po takýchto látkach. Mohlo by byť použité napr. Fc-peptidu (napr. Fc-SH2 doménového peptidu) v testoch používajúcich doštičky potiahnuté anti-Fc. Nosič, zvlášť Fc, môže urobiť z nerozpustných peptidov rozpustné a týmto byť použiteľný v množstve testov.

Látky tohto vynálezu môžu byť použité na terapeutické alebo profylaktické účely tak, že sú zmiešané s vhodným farmaceutickým nosičovým materiálom a sú podávané účinné množstvá pacientom, ako sú ľudia (či iné cicavce) v prípade potreby. Ďalšie aspekty s týmto spojené sú také zahrnuté vo vynáleze.

Množstvo ďalších stránok a výhod predkladaného vynálezu bude zrejmé po poprezeraní obrázkov a detailnom vysvetlení vynálezu.

Prehľad obrázkov na výkresoch

Obr. 1: Schematické zobrazenie typického postupu vynálezu. V tomto preferovanom postupe je nosičová Fc doména, ktorá je kovalentne naviazaná na peptid expresiou z DNA konštruktu kódujúceho tak Fc doménu, ako aj peptid. Ako je poznamenané na obr. 1, Fc doména spontánne tvorí počas tohto procesu dimér.

Obr. 2: Typické Fc diméry, ktoré môžu byť odvodené z IgG1 protilátok. „Fc“ reprezentuje na obrázku akúkoľvek Fc variantu, tu vo zmysle „Fc doména“. „X1“ a „X2“ predstavujú peptidy alebo kombinácie linker-peptidov tak, ako je definované neskoršie. Špecifické diméry sú nasledujúce:

A, D: Diméry viazané jedným disulfidom. Protilátky IgG1 majú typicky dva disulfidické mostíky v oblasti medzi konštantnou a variabilnou doménou. Fc doména na obrázku 2A a 2D môže byť vytvorená skrátením medzi dvoma miestami disulfidických väzieb alebo substitúcií cysteínového zvyšku niektorým z nereaktívnych zvyškov (napr. alanilovým zvyškom). Na obrázku 2A je Fc doména naviazaná na aminokyselinovom konci peptidu. Na obrázku 2D sú peptidy naviazané na Fc doménu na karboxylovom zvyšku.

B, E: Diméry viazané dvoma disulfidmi. Táto Fc doména môže byť vytvorená skrátením rodičovskej protilátky tak, že sa zachovávajú oba cysteínové zvyšky na reťazci Fc domény alebo expresiou z konštruktu, ktorý zahrňuje sekvenciu kódujúcu takúto Fc doménu. Na obrázku 2B je Fc doména spojená s peptidmi na aminokyselinovom konci peptidov, na obrázku 2E na karboxylovom konci peptidov.

C, F: Nekovalentné diméry. Táto Fc doména môže byť vytvorená vypustením cysteínových zvyškov skrátením alebo substitúciou. Vypustenie cysteínových zvyškov môže byť požadované z dôvodov vyhnutia sa nečistotám, ktoré vznikajú reakciou cysteínových zvyškov s ďalšími proteínmi prítomnými v hostiteľských bunkách. Nekovalentné väzby Fc domény sú dostatočné na udržanie diméru pokope.

5 Ďalšie diméry môžu byť vytvorené s použitím Fc domén odvodených z odlišných typov protilátok (napr. IgG2, IgM).

Obr. 3: Štruktúra uprednostňovaných látok vynálezu, ktorých znakom sú tandemové repetície farmakologicky aktívnych peptidov. Na obrázku 3A je zobrazená jednoreťazcová molekula, ktorá môže tiež reprezentovať DNA konštrukt pre túto molekulu. Na obrázku 3B je zobrazený dimér, v ktorom je linker-peptidová časť prítomná iba na jednom reťazci diméru. Na obrázku 3C je zobrazený dimér majúci peptidovú časť na oboch reťazcoch. Dimér z obrázku 3C bude v niektorých hostiteľských bunkách spontánne tvoriť po expresii DNA konštraktu kódujúceho jeden reťazec (Obr. 3A). V iných hostiteľských bunkách môžu byť bunky umiestnené do podmienok, ktoré uprednostňujú tvorbu dimérov alebo môže byť dimér tvorený *in vitro*.

Obr. 4: Príklad nukleotidovej a aminokyselinovej sekvencie (SEQ ID NOS: 1 a 2) ľudského IgG1 Fc, ktorý môže byť použitý v tomto vynáleze.

Obr. 5: Schéma syntézy prípravy PEGylovaného peptidu 19 (SEQ ID NOS: 3).

Obr. 6: Schéma syntézy prípravy PEGylovaného peptidu 20 (SEQ ID NOS: 3).

Obr. 7: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 5 a 6) molekuly identifikované ako „Fc-TMP“ v príklade 2 (pozri ďalej).

20 Obr. 8: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 7 a 8) molekuly identifikované ako „Fc-TMP-TMP“ v príklade 2 (pozri ďalej).

Obr. 9: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 9 a 10) molekuly identifikované ako „TMP-TMP-Fc“ v príklade 2 (pozri ďalej).

Obr. 10: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 11 a 12) molekuly identifikované ako „TMP-Fc“ v príklade 2 (pozri ďalej).

Obr. 11: Počet krvných doštičiek vytvorených *in vivo* v normálnej samici BDF1 myši ošetrenej injekciou 100 µg/kg rôznych látok, ktoré sú definované nasledovne:

PAG-MGDF: 20kDa PEG (priemerná molekulová hmotnosť) pripojený redukujúcou amináciou k N-terminálnej aminoskupine aminokyselín 1-163 natívneho TPO, ktorý je exprimovaný v *E.coli* (to znamená, že nie je glykozilovaný);

30 TMP: TPO-mimetický peptid majúci aminokyselinovú sekvenciu IEGPTLRQWLAARA (SEQ ID NO: 13);

TMP-TMP: TPO-mimetický peptid majúci aminokyselinovú sekvenciu IEGPTLRQWLAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQWLAARA (SEQ ID NO: 14);

35 PEG-TMP-TMP: peptid SEQ ID NO: 14, kde je priemerná molekulová hmotnosť PEGu 5 kDa a kde je PEG pripojený tak, ako je znázornené na obr. 6;

Fc-TMP-TMP: látka podľa sekvencie SEQ ID NO: 8 (Obr. 8) dimerizovaná s identickým druhým monomérom (napr. cysteínové zvyšky 7 a 10 sú naviazané na korešpondujúce cysteínové zvyšky druhého monoméru - týmto tvorí dimér tak, ako je ukázané na obr. 2);

40 TMP-TMP-Fc: látka podľa sekvencie SEQ ID NO: 10 (Obr. 9) dimerizovaná rovnakým spôsobom ako TMP-TMP-Fc okrem toho, že Fc doména je pripojená na C - koniec a nie na N- koniec TMP-TMP peptidu.

Obr. 12: Počet krvných doštičiek vytvorených *in vivo* v normálnej samici BDF1 myši ošetrenej rôznymi látkami a dávkovaných implantovanou osmotickou pumpou počas sedem dní. Látky sú definované na obr. 7.

Obr. 13: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 15 a 16) molekuly identifikované ako „Fc-EMP“ v príklade 3 (pozri ďalej).

Obr. 14: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 17 a 18) molekuly identifikované ako „EMP-Fc“ v príklade 3 (pozri ďalej).

Obr. 15: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 19 a 20) molekuly identifikované ako „EMP-EMP-Fc“ v príklade 3 (pozri ďalej).

50 Obr. 16: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 21 a 22) molekuly identifikované ako „Fc-EMP-EMP“ v príklade 3 (pozri ďalej).

Obr. 17A a 17B: Sekvencia DNA (SEQ ID NO: 23) vnesená do PCFM16S6 medzi jedinečné reštrikčné miesto AatII (pozícia č. 4364 v pCFM1656) a reštrikčné miesto SacII (pozícia č. 4585 v pCFM1656). Takto bol vytvorený expresný plazmid pAMG21 (ATCC accession no. 98113).

55 Obr. 18A: Množstvo hemoglobínu, červených krviniek (RBC) a hematokritu (HCT) vytvoreného *in vivo* v normálnej samici BDF1 myši ošetrenej jednou injekciou 100 µg/kg rozličných látok. Obr. 18B: Rovnaké výsledky s myšou, ktorá bola ošetrenej dávkou 100 µg/kg denne. Dávky boli dodávané sedem dní mikroosmotickou pumpou tak, že EMP bolo dodané v množstve 100 µg/kg a rhEPO 30U/myš. V oboch experimentoch neboli neutrofily, lymfocyty a krvné doštičky nijako ovplyvnené. Na týchto obrázkoch sú termíny definované nasledovne:

Fc-EMP: Látka so sekvenciou SEQ ID NO: 16 (obr. 13) dimerizovaná s identickou druhou molekulou monoméru (napr. cysteínové zvyšky 7 a 10 sú naviazané na korešpondujúce cysteínové zvyšky druhého monoméru. Týmto spôsobom tvorí dimér tak, ako je ukázané na obrázku 2.).

EMP-Fc: Látka so sekvenciou SEQ ID NO: 18 (obr. 14) dimerizovaná rovnakým spôsobom ako Fc-EMP okrem toho, že je Fc doména naviazaná na C-koniec skôr ako na N-koniec peptidu EMP.

EMP-EMP-Fc: Tandemové opakovanie rovnakého peptidu (SEQ ID NO: 20) naviazaného na rovnakú Fc doménu karboxylovým koncom peptidov.

Fc-EMP-EMP: Rovnaké tandemové opakovanie peptidu s rovnakou Fc doménou, ale naviazanou na amino koniec tandemového opakovania. Všetky molekuly sú exprimované v *E. coli* a nie sú teda glykozilované.

Obr. 19A a 19B: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 1055 a 1056) fúznej molekuly Fc-TNF- α inhibítora opísanej v príklade 4 (pozri ďalej).

Obr. 20A a 20B: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 1057 a 1058) fúznej molekuly TNF- α inhibítora -Fc opísanej v príklade 4 (pozri ďalej).

Obr. 21A a 21B: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 1059 a 1060) fúznej molekuly Fc-IL-1 antagonistu opísanej v príklade 5 (pozri ďalej).

Obr. 22A a 22B: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 1061 a 1062) fúznej molekuly IL-1 antagonistu -Fc opísanej v príklade 5 (pozri ďalej).

Obr. 23A, 23B a 23C: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 1063 a 1064) fúznej molekuly Fc-VEGF antagonistu opísanej v príklade 6 (pozri ďalej).

Obr. 24A a 24B: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 1065 a 1066) fúznej molekuly VEGF antagonistu - Fc opísanej v príklade 6 (pozri ďalej).

Obr. 25A a 25B: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 1067 a 1068) fúznej molekuly Fc-MMP inhibítora opísanej v príklade 7 (pozri ďalej).

Obr. 26A a 26B: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 1069 a 1070) fúznej molekuly MMP inhibítora - Fc opísanej v príklade 7 (pozri ďalej).

Podrobný opis vynálezu

Definície termínov:

Termíny používané v celom tomto vynáleze sú definované nasledovne, pokiaľ nie je stanovené inak vo zvláštnych prípadoch.

Termín „zahrnujúci“ znamená, že látky môžu obsahovať ďalšie aminokyseliny na jednom alebo oboch z N- alebo C-konca danej sekvencie. Samozrejme, že tieto ďalšie pridané aminokyseliny by nemali významne interferovať s aktivitou daných látok.

Termín „nosič“ sa vzťahuje na molekulu, ktorá bráni degradácii a/alebo zvyšuje polčas rozpadu, znižuje toxicitu, znižuje imunogenicitu alebo zvyšuje biologickú aktivitu terapeutického proteínu. Príkladné nosiče obsahujú Fc doménu (čo je prednostné) a ďalej lineárny polymér (napr. polyetylén glykol (PEG), polylyzín, dextrán atď.), vetvený polymér (pozri napr. U.S. Patent No. 4,289,872, Denkenwalter et al., vydaný 15. septembra 1981, 5,229,490, Tam, vydaný 20.7.1993, WO 93/21259, Frechet et al., publikovaný 28. októbra 1993), lipid, cholesterolovú skupinu (ako napr. nejaký steroid), uhlíkovodíky alebo oligosacharidy, akékoľvek prírodné či umelé proteíny, polypeptidy či peptidy a/alebo peptidy, ktoré sa viažu na chránený receptor. Nosiče sú detailnejšie opísané ďalej.

Termín „natívny Fc“ sa vzťahuje na molekulu či sekvenciu obsahujúcu sekvenciu neantigénneho väzobného fragmentu, ktorý je výsledkom digestie celej protilátky, nech už v monomérnej alebo multimérnej forme. Pôvodný imunoglobulínový zdroj natívneho Fc je prednostne človek a môže to byť ktorýkoľvek z imunoglobulínov, hoci sú preferované IgG1 a IgG2. Natívne Fc sú tvorené monomérnymi polypeptidmi, ktoré môžu byť prepojené do dimérnych alebo multimérnych foriem kovalentnými (napr. disulfidickými väzbami) alebo nekovalentnými väzbami. Počet intermolekulárných disulfidických väzieb medzi monomérnymi podjednotkami natívnej Fc molekuly je v závislosti od triedy (napr. IgG, IgA, IgE) alebo podtriedy (napr. IgG1, IgG2, IgG3, IgA1, IgA2) v rozmedzí 1 až 4. Jedným z príkladov natívneho Fc je disulfidicky viazaný dimér ako výsledok digestie IgG papainom (pozri Ellison et al., 1982, Nucleic Acids Res. 10: 4071-9). Termín „natívny Fc“ tak, ako je používaný tu, je všeobecnejší ako monomérne, dimérne a multimérne formy.

Termín „alternatívny Fc“ sa vzťahuje na molekulu alebo sekvenciu, ktorá je modifikovaná z natívneho Fc, ale stále obsahuje väzobné miesto pre „zachraňujúci“ receptor - FcRn. Medzinárodná aplikácia W097/34631 (publikovaná 25.9.1997) a WO 96/32478 opisuje tak vzorové alternatívne Fc, ako aj interakcie so zachraňujúcim receptorom a sú tu týmto zahrnuté odkazom. Termín „alternatívny Fc“ zahnuje teda molekuly a sekvencie, ktoré sú „poludštené“ z pôvodne iných ako ľudských Fc. Okrem toho obsahujú natívne Fc miesta, ktoré môžu byť odstránené, pretože sú zdrojom štruktúrnych vlastností alebo biologickej aktivity, ktorá nie je požadovaná pre fúzne molekuly predkladaného vynálezu. Preto teda termín „alternatívny Fc“ obsahuje molekulu alebo sekvenciu, ktorej chýba jedno alebo viacej natívnych Fc miest alebo zvyšky, ktoré

ovplyvňujú alebo sú zahrnuté v 1) tvorbe disulfidických mostíkov, 2) nekompatibilitate s vybranou hostiteľskou bunkou, 3) N-terminálnej rôznorodosti pri expresii vo vybranej hostiteľskej bunke, 4) glykozylácii, 5) interakcii s komplementom, 6) väzbe na Fc receptor iný ako „záchranný“ receptor alebo 7) na protilátkach závislých od bunkovej cytotoxicity (ADCC). Alternatívne Fc sú tu opísané detailne v nasledujúcich častiach.

Termín „Fc doména“ zahrnuje natívne Fc a alternatívne Fc molekuly a sekvencie tak, ako boli definované. Tak, ako v prípade alternatívnych Fc a natívnych Fc, zahrnuje termín Fc doména molekuly v monomérskej či multimernej forme, nech už je vyštiepená z celej protilátky alebo pripravená iným postupom.

Termín multimer v zmysle, v ktorom je použitý pri Fc doméne alebo molekulách obsahujúcich Fc domény sa vzťahuje na molekuly majúce dve alebo viacej polypeptidových reťazcov asociovaných kovalentnými, nekovalentnými alebo tak kovalentnými, ako aj nekovalentnými väzbami. Molekuly IgG tvoria väčšinou diméry, IgM pentaméry, IgD diméry a IgA monoméry, diméry, triméry a tetraméry. Multiméry sa môžu tvoriť využitím sekvencie a z toho plynúcej aktivity natívneho imunoglobulínového zdroja Fc alebo derivatizáciou (ako je definovaná) týchto natívnych Fc.

Termín „dimér“ je používaný v súvislosti s Fc doménami alebo s molekulami obsahujúcimi Fc domény a vzťahuje sa na molekuly majúce dva polypeptidové reťazce asociované kovalentne alebo nekovalentne. Exemplárny príklad dimérov v rámci tohto vynálezu je ukázaný na obrázku 2.

Termíny „derivát“ alebo „derivatizovaný“ zahrnuje procesy respektíve výsledné látky, v ktorých 1) má látka cyklickú časť, napr. priečna väzba medzi cysteinovými zvyškami vnútri jednej molekuly; 2) látka je priečne viazaná alebo má miesto s priečnou väzbou, napr. má látka cysteinový zvyšok a tvorí preto viazané diméry v kultúrach alebo *in vivo*; 3) jedna alebo viacej peptidových väzieb je nahradená nepeptidickou väzbou 4) N-koniec je nahradený $-NRR^1$, $NRC(O)R^1$, $NRC(O)OR^1$, $NRS(O^2)R^1$, $NHC(O)NHR$, sukcinimidovou skupinou alebo substituovaným či nesubstituovaným benzyloxykarbonyl-NH- a kde R , R^1 a substituenty kruhu sú tak, ako sú definované ďalej; 5) C-koniec je nahradený $-C(O)R^2$ alebo $-NR^3R^4$, kde R^2 , R^3 a R^4 sú definované ďalej; 6) látky, v ktorých sú jednotlivé aminokyseliny modifikované pri použití ošetrovania látkami, schopnými reagovať s vybranými oblasťami alebo koncovými zvyškami. Deriváty sú tu ďalej opísané.

Termín peptid sa vzťahuje na molekuly od 2 do 40 aminokyselín, pričom tie, ktoré majú 3 až 20 aminokyselín sú preferované a tie, čo majú 6 až 15 aminokyselín sú najpreferovanejšie. Príkladné peptidy môžu byť vytvorené náhodne pomocou ktoréhokoľvek metódy, citovanej skôr, vytvorenej v peptidovej knižnici (napr. fágovej knižnici) alebo odvodené pomocou digestie proteínov.

Termín „randomizovaný“ sa vzťahuje na peptidovú sekvenciu, ktorá je plne náhodná (napr. je vybratá pomocou metódy fágového displeja) a na sekvencie, v ktorých sú jeden alebo viacej zvyškov prirodzene sa vyskytujúcich molekúl nahradené aminokyselinovými zvyškami, ktoré sa nevyskytujú v pozíciách molekúl, ktoré sa vyskytujú v prirodzene sa vyskytujúcich molekulách. Príkladom metód používaných na identifikáciu peptidových sekvencií sú fágový display, E-coli display, ribozómový display, RNA peptidový skrining, chemický skrining apod.

Termín „farmakologicky aktívny“ znamená, že látka takto opísaná má aktivitu, ktorá ovplyvňuje lekárske parametre (napr. tlak krvi, krvný obraz, hladinu cholesterolu) alebo stav choroby (rakovinu, autoimunitné ochorenia).

Farmakologicky aktívne peptidy teda môžu obsahovať agonistické, antagonistické alebo mimetické peptidy tak, ako sú opísané.

Termín „mimetický peptid“ a „agonistický peptid“ sa vzťahujú na peptidy majúce biologickú aktivitu porovnateľnú s proteínom (napr. EPO, TPO, G-CSF), ktorý interaguje so skúmaným proteínom. Tieto termíny ďalej zahrnujú peptidy, ktoré nepriamo mimikujú aktivitu proteínu, o ktorý sa zaujímate. Tieto termíny ďalej zahrnujú peptidy, ktoré nepriamo napodobňujú aktivitu proteínu, o ktorý sa zaujímate, ako napr. zosilnenie vplyvov prírodných ligandov proteínu, pozri. napr. GCFS mimetický peptid uvedený v tabuľke 2 a 7. Termín „EPO-mimetický peptid“ obsahuje teda akékoľvek peptidy, ktoré môžu byť identifikované alebo odvodené tak, ako je opísané v Wrighton et al. (1996), Science 273: 458-63, Narada et al., (1999), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 7569-74, či v ktoréhokoľvek inom odkaze v tabuľke 2 označenom ako majúcom EPO-mimetickú podstatu. Tí, ktorí majú bežnú zručnosť v odbore, si uvedomujú, že každý z týchto odkazov dovoľuje vybrať iné peptidy, ako tie, ktoré sa aktuálne objavili v tomto vynáleze pomocou opísaných postupov s odlišnými peptidovými knižnicami.

Termín „TPO-mimetický peptid“ zahrnuje peptidy, ktoré môžu byť identifikované alebo odvodené tak, ako je opísané v Cwora et al., (1997), Science 276: 1969-9, U.S.Pat. Nos. 5,869,451 a 5,932,946 či v ktoromkoľvek inom odkaze v tabuľke 2 označenom ako majúci TPO-mimetickú podstatu a tiež v americkej patentovej prihláške „Thrombopoietic Compounds“, týmto tu zastúpenej citáciou. Tí, ktorí majú bežnú zručnosť v odbore, si uvedomujú, že každý z týchto odkazov dovoľuje vybrať iné peptidy, ako tie, ktoré sa aktuálne objavili v tomto vynáleze pomocou opísaných postupov s odlišnými peptidovými knižnicami.

Termín „G-CSF mimetické peptidy“ zahrnuje akékoľvek peptidy, ktoré môžu byť identifikované alebo odvodené podľa práce Paikovits et al., (1984), Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 365: 303-11 alebo podľa akéhokoľvek odkazu v tabuľke 2, ktorého podstata je identifikovaná ako „G-CSF mimetický“. Tí, ktorí majú

bežnú zručnosť v odbore si uvedomujú, že každý z týchto odkazov dovoľuje vybrať iné peptidy, ako tie, ktoré sa aktuálne objavili v tomto vynáleze pomocou opísaných postupov s odlišnými peptidovými knižnicami.

Termín „CTLA4-mimetický peptid“ zahrnuje akékoľvek peptidy, ktoré môžu byť identifikované alebo odvodené podľa práce Fukumoto et al., (1998), Nature Biotech. 16: 267 - 70. Tí, ktorí majú bežnú zručnosť v odbore, si uvedomujú, že každý z týchto odkazov dovoľuje vybrať iné peptidy, ako tie, ktoré sa aktuálne objavili v tomto vynáleze pomocou opísaných postupov s odlišnými peptidovými knižnicami.

Termín „antagonistický peptid“ alebo „peptidový inhibítor“ sa vzťahuje na peptidy, ktoré blokujú alebo nejakým spôsobom interferujú s biologickou aktivitou s asociovaným proteínom, ktorý je zároveň predmetom záujmu. Tieto peptidy môžu mať tiež biologickú aktivitu zrovnateľnú so známymi antagonistmi alebo inhibítormi asociovaného proteínu, ktorý je predmetom záujmu. Termín „TNF-antagonistický peptid“ teda zahrnuje peptidy, ktoré môžu byť identifikované alebo odvodené podľa práce Takasaki et al., (1997), Nature Biotech. 15: 1266-70 alebo podľa ktoréhokoľvek odkazu v tabuľke 2, ktorého podstata je identifikovaná ako „TNF-antagonistický“. Tí, ktorí majú bežnú zručnosť v odbore, si uvedomujú, že každý z týchto odkazov dovoľuje vybrať iné peptidy, ako tie, ktoré sa aktuálne objavili v tomto vynáleze, pomocou opísaných postupov s odlišnými peptidovými knižnicami.

Termín „TPO-mimetický peptid“ zahrnuje peptidy, ktoré môžu byť identifikované alebo odvodené tak, ako je opísané v Cwora et al., (1997), Science 276: 1969-9, U.S.Pat. Nos. 5,869,451 a 5,932,946 či v ktoromkoľvek inom odkaze v tabuľke 2 označenom ako majúci TPO-mimetickú podstatu a tiež v americkej patentovej prihláške „Thrombopoietic Compounds“, týmto tu zastúpenej citáciou. Tí, ktorí majú bežnú zručnosť v odbore, si uvedomujú, že každý z týchto odkazov dovoľuje vybrať iné peptidy, ako tie, ktoré sa aktuálne objavili v tomto vynáleze pomocou opísaných postupov s odlišnými peptidovými knižnicami.

Termín „G-CSF mimetické peptidy“ zahrnuje akékoľvek peptidy, ktoré môžu byť identifikované alebo odvodené podľa práce Paikovits et al., (1984), Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chem. 365: 303-11 alebo podľa akéhokoľvek odkazu v tabuľke 2, ktorého podstata je identifikovaná ako „G-CSF mimetický“. Tí, ktorí majú bežnú zručnosť v odbore, si uvedomujú, že každý z týchto odkazov dovoľuje vybrať iné peptidy, ako tie, ktoré sa aktuálne objavili v tomto vynáleze pomocou opísaných postupov s odlišnými peptidovými knižnicami.

Termín „CTLA4-mimetický peptid“ zahrnuje akékoľvek peptidy, ktoré môžu byť identifikované alebo odvodené podľa práce Fukumoto et al., (1998), Nature Biotech. 16: 267 - 70. Tí, ktorí majú bežnú zručnosť v odbore, si uvedomujú, že každý z týchto odkazov dovoľuje vybrať iné peptidy, ako tie, ktoré sa aktuálne objavili v tomto vynáleze pomocou opísaných postupov s odlišnými peptidovými knižnicami.

Termín „antagonistický peptid“ alebo „peptidový inhibítor“ sa vzťahuje na peptidy, ktoré blokujú alebo nejakým spôsobom interferujú s biologickou aktivitou s asociovaným proteínom, ktorý je zároveň predmetom záujmu. Tieto peptidy môžu mať tiež biologickú aktivitu zrovnateľnú so známymi antagonistmi alebo inhibítormi asociovaného proteínu, ktorý je predmetom záujmu. Termín „TNF-antagonistický peptid“ teda zahrnuje peptidy, ktoré môžu byť identifikované alebo odvodené podľa práce Takasaki et al., (1997), Nature Biotech. 15: 1266-70 alebo podľa ktoréhokoľvek odkazu v tabuľke 2, ktorého podstata je identifikovaná ako „TNF-antagonistický“. Tí, ktorí majú bežnú zručnosť v odbore, si uvedomujú, že každý z týchto odkazov dovoľuje vybrať iné peptidy, ako tie, ktoré sa aktuálne objavili v tomto vynáleze, pomocou opísaných postupov s odlišnými peptidovými knižnicami.

Termíny „IL-1 antagonista“ a „IL-lra-mimetický peptid“ zahrnuje peptidy, ktoré inhibujú alebo znižujú aktiváciu IL-1 receptora ligandom IL-1. Aktivácia receptora IL-1 je výsledkom vzniku komplexu medzi IL-1, receptorom pre IL-1 a ďalšími proteínmi v súvisi s receptorom pre IL-1. IL-1 antagonista či IL-lra mimetický peptid sa viažu na IL-1, receptor pre IL-1 alebo na proteíny v súvisi s receptorom pre IL-1 a bránia vzniku komplexu medzi ktorýmkoľvek dvomi či tromi časťami komplexu. Príklady antagonistu IL-1 alebo IL-lra mimetického peptidu môžu byť identifikované alebo odvodené podľa patentov U.S.Pat. Nos. 5,608,035, 5,786,331, 5,880,096 alebo podľa ktoréhokoľvek odkazu v tabuľke 2, ktorého podstata je identifikovaná ako „IL-l-antagonistický alebo IL-lra-mimetický“. Tí, ktorí majú bežnú zručnosť v odbore, si uvedomujú, že každý z týchto odkazov dovoľuje vybrať iné peptidy, ako tie, ktoré sa aktuálne objavili v tomto vynáleze, pomocou opísaných postupov s odlišnými peptidovými knižnicami.

Termín „VEGF-antagonistický peptid“ zahrnuje peptidy, ktoré môžu byť identifikované alebo odvodené podľa práce Fairbrother, (1998), Biochem. 37: 17754-64 alebo podľa ktoréhokoľvek odkazu v tabuľke 2, ktorého podstata je identifikovaná ako „VEGF-antagonistický“. Tí, ktorí majú bežnú zručnosť v odbore, si uvedomujú, že každý z týchto odkazov dovoľuje vybrať iné peptidy, ako tie, ktoré sa aktuálne objavili v tomto vynáleze, pomocou opísaných postupov s odlišnými peptidovými knižnicami.

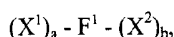
Termín „MMP-inhibítorový peptid“ zahrnuje peptidy, ktoré môžu byť identifikované alebo odvodené podľa práce Koivunen, (1999), Nature Biotech. 17: 768-74 alebo podľa ktoréhokoľvek odkazu v tabuľke 2, ktorého podstata je identifikovaná ako „MMP-inhibítorový“. Tí, ktorí majú bežnú zručnosť v odbore, si uvedomujú, že každý z týchto odkazov dovoľuje vybrať iné peptidy, ako tie, ktoré sa aktuálne objavili v tomto vynáleze pomocou opísaných postupov s odlišnými peptidovými knižnicami.

Ďalej sú v tomto vynáleze zahrnuté fyziologicky akceptovateľné soli látok, zahrnutých v tomto vynáleze. „Fyziologicky akceptovateľné soli“ sú akékoľvek soli, ktoré sú známe alebo budú neskoršie objavené ako farmakologicky akceptovateľné. Niektoré špecifické príklady sú: acetáty, trifluóracetáty, hydrohalogény ako napr. hydrochloridy alebo hydrobromidy, sulfáty, citráty, tartráty, glykoláty a oxaláty.

Štruktúra látok

Všeobecne

Pri tvorbe látok pripravovaných podľa vynálezu môžu byť peptidy pripojené k nosiču cez N- alebo C-koniec. Molekuly nosič-peptid tohto vynálezu môžu teda byť opísané nasledujúcim vzorcom (I):



kde: F^1 je nosič (prednostne Fc doména) X^1 a X^2 sú nezávisle vybrané z

$-(L^1)_c - P^1$,
 $-(L^1)_c - P^1 - (L^2)_d - P^2$,
 $-(L^1)_c - P^1 - (L^2)_d - P^2 - (L^3)_e - P^3$,
 $-(L^1)_c - P^1 - (L^2)_d - P^2 - (L^3)_e - P^3 - (L^4)_f - P^4$,

P^1, P^2, P^3 a P^4 sú nezávislé sekvencie farmakologicky aktívnych peptidov,

L^1, L^2, L^3 a L^4 sú nezávislé linkery,

a, b, c, d, e, a f sú nezávislé 0 alebo 1, je však stanovené, že prinajmenšom jedna z a alebo b musí byť 1.

Teda látky I zahrnujú uprednostňované látky podľa vzorca (II):



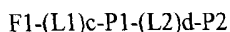
a z toho multiméry, kde F1 je Fc doména a je pripojená na C-konci X1
 III:



a z toho multiméry, kde F1 je Fc doména a je pripojená na N-konci X2
 IV:



a z toho multiméry, kde F1 je Fc doména a je pripojená na N-konci $-(L1)c-P1$ a
 V:



a z toho multiméry, kde F1 je Fc doména a je pripojená na N-konci $-(L1-P1-L2-P2)$.

Peptidy

Akýkoľvek počet peptidov môže byť použitý v súvislosti s predkladaným vynálezom. Zvláštnu pozornosť zasluhujú peptidy, ktoré mimikujú aktivitu EPO, TPO, rastových hormónov, G-CSF, GM-CSF, IL-lra, leptínu, CTLA4, TRAIL, TGF- α a TGF- β . Peptidové antagonisy zasluhujú tiež pozornosť, zvlášť antagonisy aktivity TNF, leptínu a ktoréhokoľvek z interleukínov (IL-1,2,3) a ďalej proteínov účastniacich sa aktivácie komplementu (napr. C3b). Cieľové peptidy sú tiež zaujímavé. Medzi ne sa rátajú napr. do tumora mierené peptidy alebo peptidy prenášané cez membrány. Všetky tieto triedy peptidov môžu byť objavené metódami opísanými v odkazoch citovaných v tejto špecifikácii a ďalších odkazoch.

Najmä fágový display je vhodný na tvorbu peptidov v predkladanom vynáleze. Bolo už spomínané, že afinitná selekcia z knižnic náhodných peptidov môže byť použitá na identifikáciu peptidových ligandov pre akékoľvek väzobné miesto produktu akéhokoľvek génu. Dedman et al., (1993), J. Biol. Chem. 268: 23025 - 30. Fágový display je zvlášť použiteľný na identifikáciu peptidov, ktoré sa viažu na proteíny záujmu, ako sú povrchové bunkové receptory alebo akékoľvek proteíny majúce lineárne epitopy. Wilson et al., (1998), Can. J. Microbiol. 44: 313-29; Kay et al., (1998), Drug Disc. Today 3: 370-8. Tieto proteíny sú rozsiahle recenzované v Herz et al., (1997), J. Receptor and Signal Transduction Res. 17 (5): 671-776, ktorý je tu zahrnutý odkazom. Tieto zaujímavé proteíny sú uprednostňované pri použití v tomto vynáleze.

Zvlášť preferovanou skupinou peptidov sú tie, ktoré sa viažu na cytokínové receptory. Cytokíny boli nedávno utriedené podľa svojich receptorových kódov (pozri Inqnot (1997), Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis 45: 353-7, ktorá je tu týmto zahrnutá odkazom). Medzi týmito receptormi je najviac dávaná prednosť receptorom CKRs (rodina I v tabuľke 3). Klasifikácia týchto receptorov vyplýva z tabuľky 3.

5

Tabuľka 3

Cytokínové receptory klasifikované podľa receptorových kódov

Cytokíny (ligandy)		Typ receptorov	
Rodina	Podrodina	Rodina	Podrodina
I.			
Hematopoetické cytokíny	1. IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15	I. Cytokíny R (CKR)	1. zdieľané γ Cr
	2. IL-3, IL-5, GM-CSF		2. zdieľané GP 140 β R
	3. IL-6, IL-11, IL-12, LIF, OSM, CNTF, leptín (OB)		3. zdieľané RP 130
	4. G-CSF, EPO, TPO, PRL, GH		4. "jednoduchý reťazec" R
	5. IL-17, HVS-IL-17		5. iné R ^c
II. ligandy IL-10	IL-10, BCRF-1, HSV-IL-10	II. IL-10 R	
III. Interferóny			
III. Interferóny	1. IFN- α 1, α 2, α 4, m, t, IFN β^d	III. Interferón R	1. IFNAR
	2. IFN- γ		2. IFNGR
IV. ligandy IL-1	1. IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra	IV. IL-1R	
V. ligandy TNF	1. TNF- α , TNF- β (LT), FAS1, CD40L, CD30L, CD27 L	V. NGF/TNF R ^e	

10

VI. Chemokíny	1. α chemokíny: IL-8, GRO α , β , γ , IF-10, PF-4, SDF-1 2. β chemokíny: MIP1 α , MIP1 β , MCP-1,2,3,4, RANTES, eotaxín 3. γ chemokíny: lymfotactín	VI. Chemokíny R	1. CXCR 2. CCR 3. CR 4. DARC ^f
VII. Rastové faktory	1.1 SCF, M-CSF, PDGF-AA, AB, BB, FLT-3L, VEGF, SSV - PDGF 1.2 FGF α , FGF β 1.3 EGF, TGF - α , VV-F19 (EGF-like) 1.4 IGF-I, IGF-II, Inzulín 1.5 NGF, BDNF, NT-3, NT-4 ^g 2. TGF- β 1, β 2, β 3	VII. RKF	1. TK-podrodina 1.1 IgTK III R 1.2 IgTK IV R 1.3 TK-I bohatý cysteínom 1.4 TK-II bohatý cysteínom 1.5 TK-V s cysteínovou slučkou 2. STK podrodina ^h

c IL-17R patrí do rodiny CKR, ale neradí sa do žiadnej zo štyroch označených skupín

- 5 ^d Ostatné subtypy IFN typu 1 zostávajú nezaraďené. Hematopoietické cytokíny, ligandy IL-10 a interferóny neinteragujú s funkčnými pravými proteínkinázami. Signálne molekuly pre cytokíny sú Jaky, STATy a príbuzné nerekceptorové molekuly. IL-14, IL-16 a IL-18 boli klonované, ale podľa receptorového kódu zostávajú nezaraďené.
- 10 ^e Receptory TNF používajú násobné, odlišné intracelulárne molekuly pre prenos signálov vrátane „death domain“ FAS R a kDa TNF-aaR, ktoré sa podieľajú na ich cytotoxických vplyvoch. NGF/TNF R môžu viazať tak NGF a príbuzné faktory, ako aj ligandy TNF. Chemokínové receptory sú G-proteín viazané, sedemtransmembránové (7TM, serpentínové) doménové receptory.
- 15 ^f Antigén krvnej skupiny Duffy (Duffy blood group antigén, DARC) je erytrocytový receptor, ktorý môže viazať niekoľko rôznych chemokínov. Patria do superrodiny imunoglobulínov, ale znaky počas prenosu signálov zostávajú neznáme.

^g Neurotrofické cytokíny môžu asociovať tiež s receptormi NGF/TNF.

^b STKS môžu zahŕňať veľa ďalších TGF-p príbuzných faktorov, ktoré zostávajú nezaradené. Proteínkinázy sú vnútornou časťou intracelulárnej domény rodiny receptorových kináz (RKF). Enzýmy sa podieľajú na prenose signálov cez receptory.

Príklady peptidov pre tento vynález sú uvedené v tabuľke 4 až 20. Tieto peptidy môžu byť pripravené pomocou metód známych v odbore. Sú použité jednopísmenové skratky aminokyselín. X v týchto sekvenciách (a vo všetkých častiach tohto vynálezu, pokiaľ nie je uvedené inak vo špeciálnych prípadoch) znamená, že môže byť prítomný akýkoľvek z dvadsiatich prírodne sa vyskytujúcich aminokyselinových zvyškov. Akýkoľvek z týchto peptidov môže byť naviazaný do tandemu (napr. sekvenčne) pomocou alebo bez pomoci linkera. Niekoľko tandemových príkladov je uvedených v tabuľke. Linkery (spojovače) sú uvádzané ako „A“ a môžu reprezentovať ktorýkoľvek z linkerov opísaných tu. Tandemové opakovania a linkery sú pre zrozumiteľnosť uvádzané oddelene pomocou pomlčky. Akýkoľvek peptid obsahujúci cysteínový zvyšok môže byť krížovo spojený s iným Cys-obsahujúcim peptidom, ktorý (či oba peptidy) môže byť naviazaný na nosič. Niekoľko krížovo spojených príkladov je ukázané v tabuľke. Ktorýkoľvek peptid majúci viac ako jeden cysteínový zvyšok môže tvoriť intrapeptidové disulfidické mostíky (pozri tiež napr. EPO-mimetické peptidy v tabuľke 5). Niekoľko príkladov peptidov obsahujúcich intrapeptidové disulfidické mostíky je špecifikované v tabuľke. Všetky tieto peptidy môžu byť derivatizované, ako je tu uvedené. Niekoľko príkladov derivatizovaných peptidov je uvedené v tabuľke. Derivatizované peptidy v tabuľke sú príklady skôr ako limity, pretože v tomto vynáleze môžu byť zahrnuté tiež asociované nederivatizované peptidy. Pri derivátoch, v ktorých môže byť karboxylový koniec prekrytý aminoskupinou, je prekryvajúca aminoskupina ukázaná ako -NH₂. Pri derivátoch, pri ktorých je aminokyselinový zvyšok nahradený inou skupinou ako aminokyselinovým zvyškom, je substitúcia označená znakom 5, ktorý označuje akúkoľvek skupinu opísanú v práci Bhatnagara et al., (1996), J. Med. Chem. 39: 3814 - 9 a v práci Cuthbertsona et al., (1997), J. Med. Chem. 40: 2876 - 82, ktoré sú tu týmto zahrnuté odkazom. Substituenty „J“ a „Z“ (Z₅, Z₆...Z₄₀) sú definované v patente U.S. Pat. Nos. 5,608,035, 5,786,331 a 5,880,096, ktoré sú tu týmto zahrnuté odkazom. Pri EPO-mimetických sekvenciách (tabuľka 5) sú substituenty X₂ až X₁₁ a celé číslo „n“ definovaný v WO 96/40772, ktorý je tu týmto zahrnutý citáciou. Substituenty „Θ“, „Ψ“ a „+“ sú definované v práci Sparkse et al., 1996, Proc. Natl.Acad. Sci. 93: 1540-4, ktorá je tu týmto zahrnutá odkazom. X₄, X₅, X₆ a X₇ sú definované v patente U.S. Pat. No. 5,773,569, ktorý je tu týmto zahrnutý odkazom s tou výnimkou, že pre integrín-väzobné peptidy sú X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, X₇ a X₈ definované v medzinárodnej aplikácii WO 95/14714, publikovanej dňa 1.6.1995 a WO 97/08203, publikovanej 6.3.1997, ktoré sú tu týmto zahrnuté odkazom, a pre VIP mimetické peptidy sú X₁, X₁, X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, X₆, Z a celé číslo m a n definovaný v WO 97/40070, publikované 30.10.1997, ktorý je tu týmto zahrnutý odkazom. Uvedené Xaa a Yaa sú definované v WO 98/09985, publikovanom 12.3.1998, ktorý je tu týmto zahrnutý odkazom. AA₁, AA₂, AB₁, AB₂ a AC sú definované v medzinárodnej aplikácii WO 98/53842, publikovanej 3.12.1998, ktorá je tu týmto zahrnutá odkazom. X₁, X₂, X₃ a X₄ v tabuľke 17 sú definované európskou aplikáciou EP 0 911 393, publikovanú 28.4.1999. Zvyšky, ktoré sú písané hrubo sú D-aminokyseliny. Všetky peptidy sú viazané peptidovou väzbou, pokiaľ nie je uvedené inak. Skratky sú vymenované na konci tohto vynálezu. V stĺpci „SEQ ID NO.“ (identifikačné číslo sekvencie) znamená „NR“, že pre danú sekvenciu nie je treba sekvenčný výpis.

Tabuľka 4: Sekvencia IL1-antagonistických peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
Z ₁ Z ₂ Z ₃ OZ ₄ YZ ₅ Z ₆	212
XXQZ ₁ YZ ₂ XX	907
Z ₁ XQZ ₂ YZ ₃ XX	908
Z ₁ Z ₂ OZ ₃ YZ ₄ Z ₅	909
Z ₁ Z ₂ Z ₃ OZ ₄ YZ ₅ Z ₆	910
Z ₁ Z ₂ Z ₃ Z ₄ Z ₅ Z ₆ Z ₇ Z ₈ Z ₉ Z ₁₀ OZ ₁₁ YZ ₁₂ Z ₁₃ L	917
Z ₁ NZ ₂ Z ₃ Z ₄ Z ₅ Z ₆ Z ₇ Z ₈	979
TANVSSFEWTPYYWQPYALPL	213
SWTDYGYWQPYALPISGL	214
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	215
ENTYSPNWADSMYWQPYALPL	216
SVGEDHNFWTSEYWQPYALPL	217
DGYDRWRQSGERYWQPYALPL	218
FEWTPGYWQPY	219
FEWTPGYWQHY	220

FEWTPGWYQJY	221
AcFEWTPGWYQJY	222
FEWTPGWpYQJY	223
FAWTPGYWQJY	224
FEWAPGYWQJY	225
FEWVPGYWQJY	226
FEWTPGYWQJY	227
AcFEWTPGYWQJY	228
FEWTPaWYQJY	229
FEWTPSarWYQJY	230
FEWTPGYYQPY	231
FEWTPGWWQPY	232
FEWTPNYWQPY	233
FEWTPvYWQJY	234
FEWTPecGYWQJY	235
FEWTPAibYWQJY	236
FEWTSarGYWQJY	237
FEWTPGYWQPY	238
FEWTPGYWQHY	239
FEWTPGWYQJY	240
AcFEWTPGWYQJY	241
FEWTPGW-pY-QJY	242
FAWTPGYWQJY	243
FEWAPGYWQJY	244
FEWVPGYWQJY	245
FEWTPGYWQJY	246
AcFEWTPGYWQJY	247
FEWTPAWYQJY	248
FEWTPSarWYQJY	249
FEWTPGYYQPY	250
FEWTPGWWQPY	251
FEWTPNYWQPY	252
FEWTPVYWQJY	253
FEWTPecGYWQJY	254
FEWTPAibYWQJY	255
FEWTSarGYWQJY	256
FEWTPGYWQPYALPL	257
1NapEWTPGYYQJY	258
YEWTPGYYQJY	259
FEWVPGYYQJY	260
FEWTPSYQJY	261
FEWTPNYYQJY	262
TKPR	263
RKSSK	264
RKQDK	265
NRKQDK	266
RKQDKR	267
ENRKQDKRF	268
VTKFYF	269
VTKFY	270
VTDFY	271
SHLYWQPYSVQ	671
TLVYWQPYSLOT	672

RGDYWQPYSVQS	673
VHVVWQPYSVQT	674
RLVYWQPYSVQT	675
SRVWFQPYSLQS	676
NMVYWQPYSIQT	677
SVVFWQPYSVQT	678
TFVYWQPYALPL	679
TLVYWQPYSIQR	680
RLVYWQPYSVQR	681
SPVFWQPYSIQI	682
WIEWWQPYSVQS	683
SLIYWQPYSLQM	684
TRLYWQPYSVQR	685
RCDYWQPYSVQT	686
MRVFWQPYSVQN	687
KIVYWQPYSVQT	688
RHLYWQPYSVQR	689
ALVWWQPYSEI	690
SRVWFQPYSLQS	691
WEQPYALPLE	692
QLVWWQPYSVQR	693
DLRYWQPYSVQV	694
ELVWWQPYSLQL	695
DLVWWQPYSVQW	696
NGNYWQPYSFQV	697
ELVYWQPYSIQR	698
ELMYWQPYSVQE	699
NLLYWQPYSMQD	700
GYEWYQPYSVQR	701
SRVWYQPYSVQR	702
LSEQYQPYSVQR	703
GGGWWQPYSVQR	704
VGRWYQPYSVQR	705
VHVVWQPYSVQR	706
QARWYQPYSVQR	707
VHVVWQPYSVQT	708
RSVYWQPYSVQR	709
TRVWFQPYSVQR	710
GRIWFQPYSVQR	711
GRVWFQPYSVQR	712
ARTWYQPYSVQR	713
ARVWWQPYSVQM	714
RLMFYQPYSVQR	715
ESMWYQPYSVQR	716
HFGWWQPYSVHM	717
ARFWWQPYSVQR	718
RLVYWQ PYAPIY	719
RLVYWQ PYSYQT	720
RLVYWQ PYSLPI	721
RLVYWQ PYSVQA	722
SRVWYQ PYAKGL	723
SRVWYQ PYAQGL	724
SRVWYQ PYAMPL	725
SRVWYQ PYSVQA	726

SRVWYQ PYSLGL	727
SRVWYQ PYAREL	728
SRVWYQ PYSRQP	729
SRVWYQ PYFVQP	730
EYEWYQ PYALPL	731
IPEYWQ PYALPL	732
SRIWWQ PYALPL	733
DPLFWQ PYALPL	734
SRQWVQ PYALPL	735
IRSWWQ PYALPL	736
RGYWQ PYALPL	737
RLLWVQ PYALPL	738
EYRWFQ PYALPL	739
DAYWVQ PYALPL	740
WSGYFQ PYALPL	741
NIEFWQ PYALPL	742
TRDWVQ PYALPL	743
DSSWYQ PYALPL	744
IGNWYQ PYALPL	745
NLRWDQ PYALPL	746
LPEFWQ PYALPL	747
DSYWWQ PYALPL	748
RSQYYQ PYALPL	749
ARFWLQ PYALPL	750
NSYFWQ PYALPL	751
RFMYWQPYSVQR	752
AHLFWQPYSVQR	753
WWQPYALPL	754
YYQPYALPL	755
YFQPYALGL	756
YWYQPYALPL	757
RWWQPYATPL	758
GWYQPYALGF	759
YWYQPYALGL	760
IWYQPYAMPL	761
SNMQPYQRLS	762
TFVYWQPY AVGLPAAETACN	763
TFVYWQPY SVQMTITGKVTM	764
TFVYWQPY SSHXXVPXGFPL	765
TFVYWQPY YGNPQWAIHVRH	766
TFVYWQPY VLELPEGAVRA	767
TFVYWQPY VDYYWPIPIAQV	768
GWYQPYVDGWR	769
RWEQPYVKDGWS	770
EWYQPYALGWAR	771
GWWQPYARGL	772
LFEQPYAKALGL	773
GWEQPYARGLAG	774
AWVQPYATPLDE	775
MWYQPYSSQPAE	776
GWTQPYSSQGEV	777
DWFQPYSIQSDE	778
PWQPYARGFG	779
RPLYWQPYSVQV	780

TLJYWQPYSVQI	781
RFDYWQPYSDQT	782
WHQFVQPYALPL	783
EWDS VYWQPYSVQ TLLR	784
WEQN VYWQPYSVQ SFAD	785
SDV VYWQPYSVQ SLEM	786
YYDG VYWQPYSVQ VMPA	787
SDIWYQ PYALPL	788
QRIWWQ PYALPL	789
SRIWWQ PYALPL	790
RSLYWQ PYALPL	791
TIWEQ PYALPL	792
WETWYQ PYALPL	793
SYDWEQ PYALPL	794
SRIWCQ PYALPL	795
EIMFWQ PYALPL	796
DYVWQQ PYALPL	797
MDLLVQ WYQPYALPL	798
GSKVIL WYQPYALPL	799
RQGANI WYQPYALPL	800
GGGDEP WYQPYALPL	801
SQLERT WYQPYALPL	802
ETWVRE WYQPYALPL	803
KKGSTQ WYQPYALPL	804
LQARMN WYQPYALPL	805
EPRSQK WYQPYALPL	806
VKQKWR WYQPYALPL	807
LRRHDV WYQPYALPL	808
RSTASI WYQPYALPL	809
ESKEDQ WYQPYALPL	810
EGLTMK WYQPYALPL	811
EGSREG WYQPYALPL	812
VIEWWQ PYALPL	813
VWYWEQ PYALPL	814
ASEWWQ PYALPL	815
FYEWVQ PYALPL	816
EGWVWQ PYALPL	817
WGEWLQ PYALPL	818
DYVWEQ PYALPL	819
AHTWWQ PYALPL	820
FIEWFQ PYALPL	821
WLAWEQ PYALPL	822
VMEWWQ PYALPL	823
ERMWQ PYALPL	824
NXXWXX PYALPL	825
WGNWYQ PYALPL	826
TLYWEQ PYALPL	827
VWRWEQ PYALPL	828
LLWTQ PYALPL	829
SRIWXX PYALPL	830
SDIWYQ PYALPL	831
WGYXX PYALPL	832
TSGWYQ PYALPL	833
VHPYXX PYALPL	834

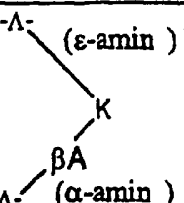
EHSYFQ PYALPL	835
XXIWYQ PYALPL	836
AQLHSQ PYALPL	837
WANWFQ PYALPL	838
SRLYSQ PYALPL	839
GVTFSQ PYALPL	840
SIVWSQ PYALPL	841
SRDLVQ PYALPL	842
HWGH VYWQPYSVQ DDLG	843
SWHS VYWQPYSVQ SVPE	844
WRDS VYWQPYSVQ PESA	845
TWDA VYWQPYSVQ KWLD	846
TPPW VYWQPYSVQ SLDP	847
YWSS VYWQPYSVQ SVHS	848
YWY QPY ALGL	849
YWY QPY ALPL	850
EWI QPY ATGL	851
NWE QPY AKPL	852
AFY QPY ALPL	853
FLY QPY ALPL	854
VCK QPY LEWC	855
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	856
QGWLTWQDSVDMYWQPYALPL	857
FSEAGYTWPEITYYWQPYALPL	858
TESPGGLDWAKIYWQPYALPL	859
DGYDRWRQSGERYYWQPYALPL	860
TANVSSFEWTPGYWQPYALPL	861
SVGEDHNFWTSE YWQPYALPL	862
MNDQTSEVSTFP YWQPYALPL	863
SWSEAFEQPRNL YWQPYALPL	864
QYAEPSALNDWG YWQPYALPL	865
NGDWATADWSNY YWQPYALPL	866
THDEHI YWQPYALPL	867
MLEKTYTTWTPG YWQPYALPL	868
WSDPLTRDADL YWQPYALPL	869
SDAFTTQDSQAM YWQPYALPL	870
GDDAAWRDTSLT YWQPYALPL	871
AIIRQLYRWSEM YWQPYALPL	872
ENTYSPNWADSM YWQPYALPL	873
MNDQTSEVSTFP YWQPYALPL	874
SVGEDHNFWTSE YWQPYALPL	875
QTPFTWEESNAY YWQPYALPL	876
ENPFTWQESNAY YWQPYALPL	877
VTPFTWEDSNVF YWQPYALPL	878
QIPFTWEQSNAY YWQPYALPL	879
QAPLTWQESAAY YWQPYALPL	880
EPTFTWEESKAT YWQPYALPL	881
TTTTLWEESNAY YWQPYALPL	882
ESPLTWEESAL YWQPYALPL	883
ETPLTWEESNAY YWQPYALPL	884
EATFTWAESNAY YWQPYALPL	885
EALFTWKESTAY YWQPYALPL	886
STP-TWEESNAY YWQPYALPL	887
ETPFTWEESNAY YWQPYALPL	888

KAPFTWEESQAY YWQPYALPL	889
STSFTWEESNAY YWQPYALPL	890
DSTFTWEESNAY YWQPYALPL	891
YIPFTWEESNAY YWQPYALPL	892
QTAFTWEESNAY YWQPYALPL	893
ETLFTWEESNAT YWQPYALPL	894
VSSFTWEESNAY YWQPYALPL	895
QPYALPL	896
Py-1-NapPYQJYALPL	897
TANVSSFEWTPG YWQPYALPL	898
FEWTPGYWQPYALPL	899
FEWTPGYWQJYALPL	900
FEWTPGYYQJYALPL	901
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	902
FTWEESNAYYWQJYALPL	903
ADVL YWQPYA PVTWV	904
GDVAE YWQPYA LPLTSL	905
SWTDYG YWQPYA LPISGL	906
FEWTPGYWQPYALPL	911
FEWTPGYWQJYALPL	912
FEWTPGWYQPYALPL	913
FEWTPGWYQJYALPL	914
FEWTPGYYQPYALPL	915
FEWTPGYYQJYALPL	916
TANVSSFEWTPGYWQPYALPL	918
SWTDYGYWQPYALPISGL	919
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	920
ENTYSPNWADSMYWQPYALPL	921
SVGEDHNFWTSEYWQPYALPL	922
DGYDRWRQSGERYWQPYALPL	923
FEWTPGYWQPYALPL	924
FEWTPGYWQPY	925
FEWTPGYWQJY	926
EWTPGYWQPY	927
FEWTPGWYQJY	928
AEWTPGYWQJY	929
FAWTPGYWQJY	930
FEATPGYWQJY	931
FEWAPGYWQJY	932
FEWTAGYWQJY	933
FEWTPAYWQJY	934
FEWTPGAWQJY	935
FEWTPGYAQJY	936
FEWTPGYWQJA	937
FEWTGGYWQJY	938
FEWTPGYWQJY	939
FEWTJGYWQJY	940
FEWTPecGYWQJY	941
FEWTPAibYWQJY	942
FEWTPSarWYQJY	943
FEWTSarGYWQJY	944

FEWTPNYWQJY	945
FEWTPVYWQJY	946
FEWTPPYWQJY	947
AcFEWTPGWYQJY	948
AcFEWTPGYWQJY	949
INap-EWTPGYYQJY	950
YEWTPGYYQJY	951
FEWVPGYYQJY	952
FEWTPGYYQJY	953
FEWTPsYYQJY	954
FEWTPnYYQJY	955
SHLY-Nap-QPYSVQM	956
TLVY-Nap-QPYSLQT	957
RGDY-Nap-QPYSVQS	958
NMVY-Nap-QPYSIQT	959
VYWQPYSVQ	960
VY-Nap-QPYSVQ	961
TFVYWQJYALPL	962
FEWTPGYYQJ-Bpa	963
XaaFEWTPGYYQJ-Bpa	964
FEWTPGY-Bpa-QJY	965
AcFEWTPGY-Bpa-QJY	966
FEWTPG-Bpa-YQJY	967
AcFEWTPG-Bpa-YQJY	968
AcFE-Bpa-TPGYYQJY	969
AcFE-Bpa-TPGYYQJY	970
Bpa-EWTPGYYQJY	971
AcBpa-EWTPGYYQJY	972
VYWQPYSVQ	973
RLVYWQPYSVQR	974
RLVY-Nap-QPYSVQR	975
RLDYWQPYSVQR	976
RLVWFQPYSVQR	977
RLVYWQPYSIQR	978
DNSSWYDSFLL	980
DNTAWYESFLA	981
DNTAWYENFLL	982
PARE DNTAWYDSFLI WC	983
TSEY DNTTWYEKFLA SQ	984
SOIP DNTAWYQSFLH HG	985
SPFI DNTAWYENFLL TY	986
EQIY DNTAWYDHFL SY	987
TPFI DNTAWYENFLL TY	988
TYTY DNTAWYERFLM SY	989
TMTQ DNTAWYENFLL SY	990
TI DNTAWYANLVQ TYPQ	991
TI DNTAWYERFLA QYPD	992
HI DNTAWYENFLL TYTP	993
SQ DNTAWYENFLL SYKA	994
QI DNTAWYERFL QYNA	995

NQ DNTAWYESFLL QYNT	996
TI DNTAWYENFLL NHNL	997
HY DNTAWYERFLQ QGWH	998
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	999
YIPFTWEESNAYYWQPYALPL	1000
DGYDRWRQSGERYWQPYALPL	1001
pY-INap-pY-QJYALPL	1002
TANVSSFEWTPGYWQPYALPL	1003
FEWTPGYWQJYALPL	1004
FEWTPGYWQPYALPLSD	1005
FEWTPGYQJYALPL	1006
FEWTPGYWQJY	1007
AcFEWTPGYWQJY	1008
AcFEWTPGWYQJY	1009
AcFEWTPGYQJY	1010
AcFEWTPaYWQJY	1011
AcFEWTPaWYQJY	1012
AcFEWTPaYYQJY	1013
FEWTPGYQJYALPL	1014
FEWTPGYWQJYALPL	1015
FEWTPGWYQJYALPL	1016
TANVSSFEWTPGYWQPYALPL	1017
AcFEWTPGYWQJY	1018
AcFEWTPGWYQJY	1019
AcFEWTPGYQJY	1020
AcFEWTPaYWQJY	1021
AcFEWTPaWYQJY	1022
AcFEWTPaYYQJY	1023

Tabuľka 5: Sekvencia EPO-mimetických peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
YXCXXGPXTWXCXP	83
YXCXXGPXTWXCXP-YXCXXGPXTWXCXP	84
YXCXXGPXTWXCXP- Λ -YXCXXGPXTWXCXP	85
YXCXXGPXTWXCXP- Λ - 	86
YXCXXGPXTWXCXP- Λ - 	86
GGTYSCHFGPLTWCKPQGG	87
GGDYHCRMGLTWCKPLGG	88
GGVYACRMGPITWVCSPLGG	89
VGNYMCHFGPITWVCRPGGG	90
GGLYLCRFGPVTWDCGYKGG	91
GGTYSCHFGPLTWCKPQGG- GGTYSCHFGPLTWCKPQGG	92

GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG - Λ - GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	93
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK	94
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK- GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK	95
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK- Λ - GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK	96
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSS (ϵ -amin)	97
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSS (α -amin)	97
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK(- Λ -biotin)	98
CX ₁ X ₂ GPX ₃ TWX ₄ C	421
GGTYSCHGPLTWVCKPQGG	422
VGNYMAHMGPIWVCRPGG	423
GGPHHVYACRMGPLTWIC	424
GGTYSCHFGPLTWVCKPQ	425
GGLYACHMGPMWVQCPLRG	426
TIAQYICYMGPETWECRPSKA	427
YSCHFGPLTWVCK	428
YCHFGPLTWVC	429
X ₁ X ₂ X ₃ GPX ₄ TWX ₅ X ₆	124
YX ₁ X ₂ X ₃ GPX ₄ TWX ₅ X ₆	461
X ₁ YX ₂ X ₃ X ₄ GPX ₅ TWX ₆ X ₇ X ₈ X ₉	419
X ₁ YX ₂ CX ₃ X ₄ GPX ₅ TWX ₆ CX ₇ X ₈ X ₉	420
GGLYLCRFGPVTWDCGYKGG	1024
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	1025
GGDYHCRMGPLTWVCKPLGG	1026
VGNYMCHFGPIWVCRPGGG	1029
GGVYACRMGPITWVCSPLGG	1030
VGNYMAHMGPIWVCRPGG	1035
GGTYSCHFGPLTWVCKPQ	1036
GGLYACHMGPMWVQCPLRG	1037
TIAQYICYMGPETWECRPSKA	1038
YSCHFGPLTWVCK	1039
YCHFGPLTWVC	1040
SCHFGPLTWVCK	1041
(AX ₁) ₂ X ₃ X ₄ GPX ₅ TWX ₆ X ₇	1042

Tabuľka 6: Sekvencia TPO - mimetických peptidov

5

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
IEGPTLRQWLAARA	13
IEGPTLRQWLAACA	24
IEGPTLRQWLAARA	25
IEGPTLRQWLAARA- Λ -IEGPTLRQWLAARA	26
IEGPTLRQWLAACA- Λ -IEGPTLRQWLAACA	27

IEGPTLRQCLAARA- Λ -IEGPTLRQCLAARA 	28
IEGPTLRQWLAARA- Λ -K(BrAc)- Λ -IEGPTLRQWLAARA	29
IEGPTLRQWLAARA- Λ -K(PEG)- Λ -IEGPTLRQWLAARA	30
IEGPTLRQCLAARA- Λ -IEGPTLRQWLAARA 	31
IEGPTLRQCLAARA- Λ -IEGPTLRQWLAARA	31
IEGPTLRQWLAARA- Λ -IEGPTLRQCLAARA 	32
IEGPTLRQWLAARA- Λ -IEGPTLRQCLAARA	32
VRDQIXXL	33
TLREW	34
GRVRDQVAGW	35
GRVKDQIAQL	36
GVRDQVSWAL	37
ESVREQVMKY	38
SVRSQISASL	39
GVRETVYRHM	40
GVREVIVMHML	41
GRVRDQIWAAL	42
AGVRDQILIWL	43
GRVRDQIMLSL	44
GRVRDQ(X) ₂ L	45
CTLRQWLQGC	46
CTLOEFLEGC	47
CTRTEWLHGC	48
CTLREWLHGGFC	49
CTLREWVFAGLC	50
CTLRQWLILLGMC	51
CTLAEFASGVEQC	52
CSLQEFSLHGGYVC	53
CTLREFLDPTTAVC	54
CTLKEWLVSHEVWC	55
CTLREW(X) ₂ C	56-60
REGPTLRQWM	61
EGPTLRQWLA	62
ERGPFWAKAC	63
REGPRCVMWM	64
CGTEGPTLSTWLDC	65
CEQDGPTLLEWLKC	66
CELVGPSLMSWLTC	67
CLTGPFVTQWLYEC	68
CRAGPTLLEWLTLC	69
CADGPTLREWISFC	70
C(X) ₂ EGPTLREW(X) ₂ C	71-74
GGCTLREWLHGGFCGG	75
GGCADGPTLREWISFCGG	76
GNADGPTLRQWLEGRPKN	77
LAIEGPTLRQWLHGNGRDT	78
HGRVGPTLREWKTQVATKK	79
TIKGPTLRQWLKSREHTS	80
ISDGPTLKEWLSVTRGAS	81
SIEGPTLREWLTSTRPHS	82

Tabuľka 7: Sekvencia G-CSF mimetických peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
EEDCK	99
EEDCK	99
 EEDCK	99
EEDσK	100
EEDσK	100
 EEDσK	100
pGluEEDσK	101
pGluEEDσK	101
 pGluEEDσK	101
PicSDσK	102
PicSDσK	102
 PicSDσK	102
EEDCK-Δ-EEDCK	103
EEDXK-Δ-EEDXK	104

5 Tabuľka 8: Sekvencia TNF-antagonistických peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
YCFTASENHCY	106
YCFTNSENHCY	107
YCFTRSENHCY	108
FCASENHCY	109
YCASENHCY	110
FCNSENHCY	111
FCNSENRCY	112
FCNSVENRCY	113
YCSQSVSND CF	114
FCVSNDR CY	115
YCRKELGQVCY	116
YCKEPGQCY	117
YCRKEMGCY	118
FCRKEMGCY	119
YCWSQNLCY	120
YCELSQYLCY	121
YCWSQNYCY	122
YCWSQYLCY	123
DFLPHYKNTSLGHRP	1085
AA ₁ -AB ₁ \ AC / AA ₂ -AB ₂	NR

Tabuľka 9: Sekvencia integrín väzbových peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
RX,ETX,WX ₁	441
RX,ETX,WX ₂	442
RGDGX	443
CRGDGXC	444
CX,X ₁ RLDX,X ₂ C	445
CARRLDAPC	446
CPSRLDSPC	447
X,X ₁ X ₂ RGDX,X ₃ X ₄	448
CX ₁ CRGDCX ₂ C	449
CDCRGDCFC	450
CDCRGDCLC	451
CLCRGDCIC	452
X,X ₁ DDX,X ₂ X ₃ X ₄	453
X,X ₁ X ₂ DDX,X ₃ X ₄ X ₅ X ₆	454
CWDDGWLC	455
CWDDLWWLC	456
CWDDGLMC	457
CWDDGWMC	458
CSWDDGWLC	459
CPDDLWWLC	460
NGR	NR
GSL	NR
RGD	NR
CGRECPRLCQSSC	1071
CNGRCVSGCAGRC	1072
CLSGSLSC	1073
RGD	NR
NGR	NR
GSL	NR
NGRAHA	1074
CNGRC	1075
CDCRGDCFC	1076
CGSLVRC	1077
DLXXL	1043
RTDLSLRTYTL	1044
RTDLSLRTY	1053
RTDLSLRT	1054
RTDLSLR	1078
GDLDLLKLRLTL	1079
GDLHSLRQLLSR	1080
RDDLHMLRLQLW	1081
SSDLHALKKRYG	1082
RGDLKQLSELTW	1083
RGDLAALSAPPV	1084

Tabuľka 10: Sekvencia selektín antagonistických peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
DITWDQLWDLMK	147
DITWDELWKIMN	148
DYTWFEWDMMQ	149
QITWAQLWNMMK	150
DMTWHDLWTLMS	151
DYSWHDLEWEMMS	152
EITWDQLWEVMN	153
HVSWEQLWDIMN	154
HITWDQLWRIMT	155
RNMSWLELWEHMK	156
AEWTWDQLWHVMNPAESQ	157
HRAEWLALWEQMSP	158
KKEDWLALWRIMSV	159
ITWDQLWDLMK	160
DITWDQLWDLMK	161
DITWDQLWDLMK	162
DITWDQLWDLMK	163
CQNRYTDLVAIQNKNE	462
AENWADNEPNNKRNNED	463
RKNNKTWTWVGTKKALTNE	464
KKALTNEAENWAD	465
COXRYTDLVAIQNKXE	466
RKXNXXWTWVGTXKXLTTEE	467
AENWADGEPNNKXNXED	468
CXXXYYTLVAIQNKXE	469
RKXXXXWXWVGTXKXLTXE	470
AXNWXXXEPNNXXXED	471
XKXKTXEAXNWXX	472

5 Tabuľka 11: Sekvencia antipatogénnych peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
GFFALIPKIISSPLFKTLSSAVGSALSSSSGGQQ	503
GFFALIPKIISSPLFKTLSSAVGSALSSSSGGQE	504
GFFALIPKIISSPLFKTLSSAV	505
GFFALIPKIISSPLFKTLSSAV	506
KGFFALIPKIISSPLFKTLSSAV	507
KKGFFALIPKIISSPLFKTLSSAV	508
KKGFFALIPKIISSPLFKTLSSAV	509
GFFALIPKII	510
GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ	511
GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ	512
GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ	513
GIGAVLKVLTTGLPALISWIKR	514
AVLKVLTTGLPALISWIKR	515
KLLLLLKLKLLK	516

KLLKLLKLLK	517
KLLKLLKLLK	518
KKLLKLLKLLK	519
KLLKLLKLLK	520
KLLKLLKLLK	521
KLLKLLK	522
KLLKLLK	523
KLLKLLKLLK	524
KLLKLLKLLK	525
KLLKLLKLLK	526
KAAKAAKAAK	527
KVVVKVVVKVVK	528
KVVVKVVKVVK	529
KVVVKVVKVVK	530
KVVVKVVKVVK	531
KLILKL	532
KVLHLL	533
LKLALL	534
KPLHLL	535
KLILKLVK	536
KVFHLLHL	537
HKFRLKL	538
KPFHLLHL	539
KIIKIKIKIK	540
KIIKIKIKIK	541
KIIKIKIKIK	542
KIPKIKIKIPK	543
KIPKIKIKIVK	544
RIIRIRIRIR	545
RIIRIRIRIR	546
RIIRIRIRIR	547
RIIRIRIRIR	548
RIIRIRIRIR	549
RIGIRLAVRIIR	550
KIVIRIRIRIR	551
RIAVKWRLAFIK	552
KIGWKLAVRIIR	553
KKIGWLIIRVRA	554
RIVIRIRIRIR	555
RIIVRIRLRIIRV	556
RIGIRLAVRIIRV	557
KIVIRIRARLIRIR	558
RIIVKIRLRIKKIRL	559
KIGIKARVRIIRVKI	560
RIIVHIRLRIHHIRL	561
HIGIKAHVRIIRVHI	562
RIYVKIHLRYIKKIRL	563
KIGHKARVHIIRYKII	564
RIYVKPHPRYIKKIRL	565
KPGHKARPHIIRYKII	566
KIVIRIRIRIRIRIRKIV	567
RIIVKIRLRIKKIRLKK	568
KIGWKLAVRIIRVKGIRL	569
KIVIRIRIRIRIRIRKIVKVKIR	570

RFAVKIRLRRIKKIRLIKKIRKRVIK	571
KAGWKLVRIIRVKIGRLAKIGWKKRVRIK	572
RIYVKPHPRYIKKIRL	573
KPGHKARPHIIRYKII	574
KIVIRIRIRLIRIRIRKIV	575
RIIVKIRLRRIKKIRLIKK	576
RIYVSKISIIYIKKIRL	577
KIVIFTRIRLTSIRIRSIV	578
KPIHKARPTIIRYKMI	579
cyclicCKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC	580
CKKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC	581
CKKKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC	582
CyclicCRIVIRIRIRIRIRIC	583
CyclicCKPGHKARPHIIRYKIIIC	584
CyclicCRFAVKIRLRRIKKIRLIKKIRKRVIKC	585
KLLLKLLL KLLKC	586
KLLLKLLKLLK	587
KLLLKLKLKLLKC	588
KLLLKLLKLLK	589

Tabuľka 12: Sekvencia VIP mimetických peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
HSDAVFYDNYTR LRQMAYKKYLN SILN	590
Nle HSDAVFYDNYTR LRQMAYKKYLN SILN	591
X, X, X, X, X	592
X, S X, LN	593
NH CH CO KKYX5 NH CH CO X6	594
$ \begin{array}{c} \qquad \qquad \\ (CH_2)_m \quad Z \quad (CH_2)_n \end{array} $	
KKYL	595
NSILN	596
KKYL	597
KKYA	598
AVKKYL	599
NSILN	600
KKYV	601
SILauN	602
KKYLNle	603
NSYLN	604
NSIYN	605
KKYLPPNSILN	606
LauKKYL	607
CapKKYL	608
KYL	NR
KKYNle	609
VKKYL	610
LNSILN	611
YLNSILN	612
KKYLN	613
KKYLNLS	614

KKYLNSI	615
KKYLNSIL	616
KKYL	617
KKYDA	618
AVKKYL	619
NSILN	620
KKYV	621
SILauN	622
NSYLN	623
NSIYN	624
KKYLNle	625
KKYLPPNSILN	626
KKYL	627
KKYDA	628
AVKKYL	629
NSILN	630
KKYV	631
SILauN	632
LauKKYL	633
CapKKYL	634
KYL	NR
KYL	NR
KKYNle	635
VKKYL	636
LNSILN	637
YLNSILN	638
KKYLNle	639
KKYLN	640
KKYLS	641
KKYLNSI	642
KKYLNSIL	643
KKKYLD	644
cyclicCKKYLC	645
CKKYLK	646
S-CH ₂ -CO	
KKYA	647
WWTDGLW	648
WWTDDGLW	649
WWDTRGLWWTI	650
FWGNDGIWLESG	651
DWDQFGLWRGAA	652
RWDDNGLWVVVL	653
SGMWSHYGIWMG	654
GGRWDQAGLWVA	655
KLWSEQGIWMGE	656
CWSMHGLWLC	657
GCWDNTGIWVPC	658
DWDTRGLWVY	659
SLWDENGAWI	660
KWDDRGLWMH	661
QAWNERGLWT	662
QWDTRGLWVA	663

WNVHGIWQE	664
SWDTRGLWVE	665
DWDTRGLWVA	666
SWGRDGLWIE	667
EWTDNGLWAL	668
SWDEKGLWSA	669
SWDSSGLWMD	670

Tabuľka 13: Sekvencia Mdm/hdm antagonistických peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
TFSDLW	130
QETFSDLWKLLP	131
QPTFSDLWKLLP	132
QETFSDYWKLLP	133
QPTFSDYWKLLP	134
MPRFMDYWEGLN	135
VQNFIDYWTQQF	136
TGPAFTHYWATF	137
IDRAPTFRDHWFALV	138
PRPALVFADYWETLY	139
PAFSRFWSOLSAGAH	140
PAFSRFWSKLSAGAH	141
PXFXDYWXXL	142
QETFSDLWKLLP	143
QPTFSDLWKLLP	144
QETFSDYWKLLP	145
QPTFSDYWKLLP	146

5

Tabuľka 14: Sekvencia kalmodulín antagonistických peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
SCVKWKGKEFCGS	164
SCWKYWGKECGS	165
SCYEWGKLRWCGS	166
SCLRWGKWSNCGS	167
SCWRWGKYQICGS	168
SCVSWGALKCGS	169
SCIRWGQNTFCGS	170
SCWQWGNLKICGS	171
SCVRWGQLSICGS	172
LKKFNARRKLKGAILTMLAK	173
RRWKKNFIAVSAANRFKK	174
RKWQKTGHAVRAIGRLSS	175
INLKALAALAKKIL	176
KIWSILAPLGTTLVKLVA	177
LKKLLKLLKLLKLL	178
LKWKKLLKLLKLLKLL	179
AEWPSLTEIKTLSHFSV	180
AEWPSPTRVISTTYFGS	181
AELAHWPPVKTVLRSFT	182
AEGSWLQLLNLMQMNN	183
AEWPSLTEIK	184

Tabulka 15: Sekvencia peptidov pôsobiacich antagonisticky voči mast cell a peptidových inhibítorov proteáz mast cell

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
SGSGVLKRPLPILPVTR	272
FWLSSRPLPPLPPRT	273
SGGSYDTLALPSLPLHPMSS	274
SGGSYDTRALPSLPLHPMSS	275
SGSGSSGV/TMYPKLPPHWSMA	276
SGSGSSGVRMYPKLPPHWSMA	277
SGSGSSMRMVPTIPGSAKHG	278
RNR	NR
QT	NR
RQK	NR
NRQ	NR
RQK	NR
RNRQKT	436
RNRQ	437
RNRQK	438
NRQKT	439
RQKT	440

5

Tabulka 16: Sekvencia SH3 antagonistických peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
RPLPPLP	282
RELPPPLP	283
SPLPPLP	284
GPLPPLP	285
RPLPIPP	286
RPLPIPP	287
RRLPPTP	288
RQLPPTP	289
RPLPSRP	290
RPLPTRP	291
SRLPPLP	292
RALPSPP	293
RRLPRTT	294
RPVPPIT	295
ILAPPVP	296
RPLPMLP	297
RPLPILP	298
RPLPSLP	299
RPLPSLP	300
RPLPMIP	301
RPLPLP	302
RPLPPTP	303
RSLPPLP	304
RPQPPPP	305
RQLPIPP	306
XXXRPLPPLXP	307

XXXRPLPIPXX	308
XXXRPLPPLPXX	309
RXXRPLPPLPXP	310
RXXRPLPPLPPP	311
PPPYPPPIPIXX	312
PPPYPPPPVPXX	313
LXXRPLPXYP	314
YXXRPLPXL	315
PPXOXPPPYP	316
+PPYPXKPXWL	317
RPXYPYR+SXP	318
PPVPPRPXXTL	319
YPYLPYK	320
+ODXLPXLP	321

Tabulka 17: Sekvencia somatostatín - a kortistatín - mimetických peptidov

5

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
X ¹ -X ² -Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-X ³ -Ser-X ⁴	473
Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys	474
Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys	475
Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys	476
Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	477
Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	478
Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	479
Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	480
Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys	481
Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys	482
Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	483
Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	484
Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys	485
Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys	486
Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys	487
Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys	488
Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys	489
Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys	490
Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys	491
Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys	492
Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys	493
Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys	494
Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys	495
Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys	496
Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys	497

Tabulka 18: Sekvencia UKR antagonistických peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
AEPMPHSLNFSQYLWYT	196
AEHTYSSLWDTYSPLAF	197
AELDLWMRHYPPLSFSNR	198
AESSLWTRYAWPSMPSY	199
AEWHPGLSFGSYLWSKT	200
AEPALLNWSFFNPGLH	201
AEWSFYNLHLPEQTIF	202
AEPLDLWSLYSLPPLAM	203
AEPTLWQLYQFPLRLSG	204
AEISFSELMWLRSTPAF	205
AELSEADLWTTWFGMGS	206
AESSLWRIFSPSALMMS	207
AESLPTLTSILWGKESV	208
AETLFMDLWHDKHILLT	209
AEILNFPLWHEPLWSTE	210
AESQTGTLNTLFWNTLR	211
AEPVYQYELDSYLRSY	430
AELDLSTFYDIQYLLRT	431
AEFFKLGPNGYVYLHSA	432
FKLXXXGYVYL	433
AESTYHHLSLGYMYTLN	434
YHXLXXGYMYT	435

5 Tabulka 19: Sekvencia peptidov inhibujúcich makrofágov a/alebo T-bunky

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
Xaa-Yaa-Arg	NR
Arg-Yaa-Xaa	NR
Xaa-Arg-Yaa	NR
Yaa-Arg-Xaa	NR
Ala-Arg	NR
Arg-Arg	NR
Asn-Arg	NR
Asp-Arg	NR
Cys-Arg	NR
Gln-Arg	NR
Glu-Arg	NR
Gly-Arg	NR
His-arg	NR
Ile-Arg	NR
Leu-Arg	NR
Lys-Arg	NR
Met-Arg	NR
Phe-Arg	NR
Ser-Arg	NR
Thr-Arg	NR
Trp-Arg	NR

Tyr-Arg	NR
Val-Arg	NR
Ala-Glu-Arg	NR
Arg-Glu-Arg	NR
Asn-Glu-Arg	NR
Asp-Glu-Arg	NR
Cys-Glu-Arg	NR
Gln-Glu-Arg	NR
Glu-Glu-Arg	NR
Gly-Glu-Arg	NR
His-Glu-Arg	NR
Ile-Glu-Arg	NR
Leu-Glu-Arg	NR
Lys-Glu-Arg	NR
Met-Glu-Arg	NR
Phe-Glu-Arg	NR
Pro-Glu-Arg	NR
Ser-Glu-Arg	NR
Thr-Glu-Arg	NR
Trp-Glu-Arg	NR
Tyr-Glu-Arg	NR
Val-Glu-Arg	NR
Arg-Ala	NR
Arg-Asp	NR
Arg-Cys	NR
Arg-Gln	NR
Arg-Glu	NR
Arg-Gly	NR
Arg-His	NR
Arg-Ile	NR
Arg-Leu	NR
Arg-Lys	NR
Arg-Met	NR
Arg-Phe	NR
Arg-Pro	NR
Arg-Ser	NR
Arg-Thr	NR
Arg-Trp	NR
Arg-Tyr	NR
Arg-Val	NR
Arg-Glu-Ala	NR
Arg-Glu-Asn	NR
Arg-Glu-Asp	NR
Arg-Glu-Cys	NR
Arg-Glu-Gln	NR
Arg-Glu-Glu	NR
Arg-Glu-Gly	NR
Arg-Glu-His	NR
Arg-Glu-Ile	NR
Arg-Glu-Leu	NR
Arg-Glu-Lys	NR
Arg-Glu-Met	NR
Arg-Glu-Phe	NR

Arg-Glu-Pro	NR
Arg-Glu-Ser	NR
Arg-Glu-Thr	NR
Arg-Glu-Trp	NR
Arg-Glu-Tyr	NR
Arg-Glu-Val	NR
Ala-Arg-Glu	NR
Arg-Arg-Glu	NR
Asn-Arg-Glu	NR
Asp-Arg-Glu	NR
Cys-Arg-Glu	NR
Gln-Arg-Glu	NR
Glu-Arg-Glu	NR
Gly-Arg-Glu	NR
His-Arg-Glu	NR
Ile-Arg-Glu	NR
Leu-Arg-Glu	NR
Lys-Arg-Glu	NR
Met-Arg-Glu	NR
Phe-Arg-Glu	NR
Pro-Arg-Glu	NR
Ser-Arg-Glu	NR
Thr-Arg-Glu	NR
Trp-Arg-Glu	NR
Tyr-Arg-Glu	NR
Val-Arg-Glu	NR
Glu-Arg-Ala,	NR
Glu-Arg-Arg	NR
Glu-Arg-Asn	NR
Glu-Arg-Asp	NR
Glu-Arg-Cys	NR
Glu-Arg-Gln	NR
Glu-Arg-Gly	NR
Glu-Arg-His	NR
Glu-Arg-Ile	NR
Glu-Arg-Leu	NR
Glu-Arg-Lys	NR
Glu-Arg-Met	NR
Glu-Arg-Phe	NR
Glu-Arg-Pro	NR
Glu-Arg-Ser	NR
Glu-Arg-Thr	NR
Glu-Arg-Trp	NR
Glu-Arg-Tyr	NR
Glu-Arg-Val	NR

Tabulka 20: Ďalšie príklady farmakologicky aktívnych peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:	Aktivita
VEPNCDIHVMWEWECFERL	1027	VEGF-antagonist
GERWCFDGLPTWVCGEES	312	VEGF-antagonista
RGWVEICVADDNGMCVTEAQ	1085	VEGF-antagonista
GWDECDVARMWEWECFAGV	1086	VEGF-antagonista
GERWCFDGPRAWVCGWEI	501	VEGF-antagonista
EELWCFDGPRAWVCGYVK	502	VEGF-antagonista
RGWVEICAADDYGRCLTEAQ	1031	VEGF-antagonista
RGWVEICESDVWGRCL	1087	VEGF-antagonista
RGWVEICESDVWGRCL	1088	VEGF-antagonista
GGNECDIARMWEWECFERL	1089	VEGF-antagonista
RGWVEICAADDYGRCL	1090	VEGF-antagonista
CTTHWGFTLC	1028	MMP inhibitor
CLRSGXGC	1091	MMP inhibitor
CXXHWGFXXC	1092	MMP inhibitor
CXPXC	1093	MMP inhibitor
CRRHWGFEC	1094	MMP inhibitor
STTHWGFTLS	1095	MMP inhibitor
CSLHWGFWWC	1096	CTLA4-mimetický
GFVCSGIFAVGVGRG	125	CTLA4-mimetický
APGVRLGCAVLGRYC	126	CTLA4-mimetický
LLGRMK	105	Antiviráľ (HBV)
ICVVQDWGHHRCTAGHMANLTSHASAI	127	C3b antagonista
ICVVQDWGHHRCT	128	C3b antagonista
CVVQDWGHHAC	129	C3b antagonista
STGGFDDVYDWARGVSSALTTTLVATR	185	Viažuci Vinculín
STGGFDDVYDWARRVSSALTTTLVATR	186	Viažuci Vinculín
SRGVNFSEWLYDMSAAMKEASNVFSPRRSR	187	Viažuci Vinculín
SSQNWDMEAGVEDLTAAMLGLLSTIHSSSR	188	Viažuci Vinculín
SSPSLYTQFLVNYESAATRIQDLLIASRPSR	189	Viažuci Vinculín
SSTGWVDLLGALQRAADATRTSIPPSLQNSR	190	Viažuci Vinculín
DVYTKKELIECARRVSEK	191	Viažuci Vinculín
EKGSYYPGSGIAQFHIDYNNVS	192	Viažuci C4BP
SGIAQFHIDYNNVSSAEGWHVN	193	Viažuci C4BP
LVTVEKGSYYPGSGIAQFHIDYNNVSSAEGWHVN	194	Viažuci C4BP
SGIAQFHIDYNNVS	195	Viažuci C4BP
LLGRMK	279	anti-HBV
ALLGRMKG	280	anti-HBV
LDPAFR	281	anti-HBV
CXXRGDC	322	Inhibícia zrážania krvných doštičiek
RPLPPLP	323	Src antagonista
PPVPPR	324	Src antagonista
XFDXWXXLXX	325	Protirakovinný (zvlášť pre

		sarcom.)
KACRRLFGPVDSEQLSRDCD	326	p16-mimetický
RERWNDFVETETPLEGDFAW	327	p16-mimetický
KRRQTSMTDFYHSKRRLIFS	328	p16-mimetický
TSMTDFYHSKRRLIFSKRKP	329	p16-mimetický
RRLIF	330	p16-mimetický
KRRQTSATDFYHSKRRLIFSRQIKIWFQNRMRMKWKK	331	p16-mimetický
KRRLFSKRQIKIWFQNRMRMKWKK	332	p16-mimetický
Asn Gln Gly Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe Val Met Thr Ala Ala Ser Cys Phe Gln	498	CAP37 mimetický/LPS viažuci
Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe Val Met Thr Ala Ala Ser Cys	499	CAP37 mimetický/LPS viažuci
Gly Thr Arg Cys Gln Val Ala Gly Trp Gly Ser Gln Arg Ser Gly Gly Arg Leu Ser Arg Phe Pro Arg Phe Val Asn Val	500	CAP37 mimetický/LPS viažuci
WHWRHRIPLQLAAGR	1097	(GDI alfa) mimetický uhľohydrát
LKTPRV	1098	Viažuci beta2GPI Ab
NLTKTPRV	1099	Viažuci beta2GPI Ab
NLTKTPRVGGC	1100	Viažuci beta2GPI Ab
KDKATF	1101	Viažuci beta2GPI Ab
KDKATFGCHD	1102	Viažuci beta2GPI Ab
KDKATFGCHDGC	1103	Viažuci beta2GPI Ab
TLRVYK	1104	Viažuci beta2GPI Ab
ATLRVYKGG	1105	Viažuci beta2GPI Ab
CATLRVYKGG	1106	Viažuci beta2GPI Ab
INLKALAALAKKIL	1107	Prenášajúci cez membránu
GWT	NR	Prenášajúci cez membránu
GWTLSAGYLLG	1108	Prenášajúci cez membránu
GWTLSAGYLLGKINLKALAALAKKIL	1109	Prenášajúci cez membránu

Predkladaný vynález je tiež zvlášť užitočný s peptidmi majúcimi aktivitu pri ošetrovaní:

- rakoviny, kde peptidom je VEGF-mimetický peptid alebo VEGF receptorový antagonista, HER2 agonista alebo antagonista, CD20 antagonista apod.
- astma, kde je proteínom záujmu CKR3 antagonista, IL-5 receptorový antagonista apod.
- trombózy, kde je proteínom záujmu GPIIb antagonista, GPIIIa agonista apod.
- autoimúnne ochorenia a ďalšie stavy zahrnujúce zmeny imunity, kde je proteínom záujmu antagonista IL-2 receptora, agonista alebo antagonista CD40, agonista alebo antagonista CD40L, tymopoietín apod.

Nosiče:

Tento vynález vyžaduje prítomnosť aspoň jedného nosiča (F^1 , F^2) naviazaného k peptidu cez N-koniec alebo C-koniec alebo vedľajší reťazec jedného aminokyselinového zvyšku. Veľapočetné nosiče môžu byť tiež použité. Napr. Fc' na každom konci alebo Fc na konci a PEG skupina na druhom konci alebo vedľajšom reťazci.

Fc doména je preferovaný nosič. Fc doména môže byť spojená s N- alebo C-koncom peptidov alebo môže byť napojená na každý z oboch koncov. TPO mimetické peptidy, molekuly, ktoré majú Fc doménu spojenú s N-koncom peptidovej časti molekuly, sú bioaktívnejšie ako iné podobné spojenie, takže spojenie s N-koncom je preferované.

Ako bolo poznamenané skôr, Fc varianty sú vhodnými nosičmi v rámci tohto vynálezu. Natívne Fc môžu byť extenzívne modifikované tak, aby tvorili alternatívny Fc v súlade s týmto vynálezom a zaisťovali väzbu na obranné receptory, pozri. napr. WO 97/34631 a WO 96/32478. Pri týchto alternatívach môže byť vybrané jedno alebo viacej miest natívneho Fc, ktoré poskytujú štrukturálne vlastnosti alebo funkčnú aktivitu, ktorá nie je vyžadovaná fúznou molekulou tohto vynálezu. Je možné vybrať táto miesta napr. substitúciou alebo

vybratím zvyškov, vnesením zvyškov do tohto miesta alebo skrátením časti obsahujúcej miesto. Vnesené alebo nahradené zvyšky môžu byť tiež zmenené aminokyseliny, ako napr. peptidomimetické či D-aminokyseliny. Alternatívne Fc môžu byť vhodné z veľa dôvodov, z ktorých niekoľko je opísaných. Príklady alternatívnych Fc zahŕňujú molekuly a sekvencie v ktorých:

1. Sú vybrané miesta zahrnujúce tvorbu disulfidických mostíkov. Takéto vybratie môže zabrániť reakcii s ďalšími cysteín obsahujúcimi proteínmi prítomnými v hostiteľskej bunke, ktorá je používaná na produkciu molekúl tohto vynálezu. S týmto cieľom môže byť cysteín obsahujúci časť na N-konci skrátená alebo môže byť cysteínový zvyšok vybraný alebo nahradený inou aminokyselinou (napr. ananinom alebo serínom). Najmä môže byť skrátená N-koncová dvadsaťaminokyselinová časť SEQ ID NO: 2 alebo vybraný alebo nahradený cysteínový zvyšok na pozícii 7 a 10 SEQ ID NO: 2. Dokonca aj potom, čo bol cysteínový zvyšok vybraný, môžu jednoreťazcové Fc domény stále tvoriť dimérne Fc domény, ktoré držia pokope nekovalentné.

2. Natívna Fc je modifikovaná tak, aby vytvorila formy kompatibilnejšie so zvolenými hostiteľskými bunkami. Napr. môže byť vybraná sekvencia PA blízko N-konca typického natívneho Fc, ktorý môže byť rozpoznávaný tráviacimi enzýmami v E.coli, ako je prolínová iminopeptidáza. Je tiež možné pridať N-koncový metionínový zvyšok, zvlášť keď je molekula exprimovaná rekombinantne v bakteriálnej bunke, ako je E.coli. Fc doména SEQ ID NO:2 (obr. 4) je jednou z týchto alternatívnych Fc.

3. Časť N-konca natívneho Fc je vybraná z dôvodov zamedzenia N-koncovej heterogenity, keď je exprimovaná vo vybratej hostiteľskej bunke. Z tohto dôvodu je možné vybrať ktorýkoľvek z prvých 20 aminokyselinových zvyškov na N-konci, zvlášť tých na pozíciách 1,2,3,4 a 5.

4. Jedno alebo viacej glykozilačných miest je vybraných. Zvyšky, ktoré sú typicky glykozylované (napr. asparagin) môžu udeliť cytolytické reakcie. Takéto zvyšky môžu byť vybrané alebo nahradené neglykozylovanými zvyškami (napr. alanínom).

5. Sú vybrané miesta podieľajúce sa na interakcii s komplementom, ako sú C1q väzobné miesto. Je napr. možné vybrať alebo nahradiť EKK sekvenciu ľudského IgG1. Interakcia s komplementom nie je výhodná pre molekuly tohto vynálezu a tak môžu byť také miesta v alternatívnych Fc vynechané.

6. Miesta, ktoré ovplyvňujú väzbu na iný Fc receptor ako receptor záujmu sú vybrané. Natívny Fc môže mať miesta, ktoré interagujú s určitými bielymi krvinkami, čo nie je vyžadované pre fúzne molekuly tohto vynálezu a môžu byť teda vybrané.

7. Miesta ADCC sú vybrané. Miesta ADCC sú v odbore známe, pozri napr. Molec. Immunol. 29 (5): 633-9 (1992) v súvislosti s ADCC miestami v IgG1. Také tieto miesta nie sú potrebné pre fúzne molekuly predkladaného vynálezu a môžu byť teda vybrané.

8. Ak je natívne Fc odvodené od iných ako ľudských protilátok, môže byť natívne Fc „poľudštená“. Typicky budú pri „poľudštení“ natívneho Fc nahradené vybranými zvyškami v ine ako ľudské natívne Fc zvyšky, ktoré sú bežne nájdené v ľudskom natívnom Fc. Techniky „poľudštenia“ protilátok sú dobre známe v odbore.

Alternatívne Fc zahrnujú predovšetkým nasledujúce: v SEQ ID NO: 2 (obrázok 4) môže byť leucín na mieste 15 nahradený glutamátom, glutamát na mieste 99 nahradený alanínom a lyzíny na miestach 101 a 103 môžu byť nahradené alanínmi. Ďalej môže byť jeden alebo viacej tyrozínových zvyškov nahradených zvyškami fenylalanínovými.

Alternatívny nosič by mohol byť proteín, polypeptid, peptid, protilátka, časť protilátky alebo malá molekula (napr. peptidomimetická látka) schopná väzby na receptor záujmu. Je napr. možné použiť ako nosiča polypeptid tak, ako je to opísané v U.S.Pat. NO. 5,739,277, vydanom 14.4.1998 (Presta et al.). Peptidy môžu byť tiež vybrané pomocou fágového displeja na väzbu k FcRn receptoru. Takéto na receptor sa viažuce látky sú tiež zahrnuté vo zmysle slova „nosič“ v rámci tohto vynálezu. Takéto nosiče by mali byť vybrané s cieľom zvýšiť polčas rozpadu (napr. obmedzením sekvencií, ktoré rozoznávajú proteázy) a znížením imunogenicity (napr. uprednostňovaním neimunogénnych sekvencií, ako bolo opísané pri „humanizácii“ protilátok).

Ako je poznamenané, pre F¹ a F² je tiež možné použiť polymérové nosiče. Rôzne chemické nosiče, vhodné na naviazanie sú teraz dostupné (pozri. napr. Patent Cooperation Treaty („PCT“), International Publication No. WO 96/11953, meno: „N-Terminally Chemically Modified Protein Compositions and Methods“, týmto tu plne zahrnutá odkazom). Táto PCT publikácia objavuje medzi inými selektívnymi pripojeniami vo vode rozpustných polymérov na N-koniec proteínov.

Preferovaný polymérny nosič je polyetylén glykol (PEG). Skupina PEG môže mať akúkoľvek vhodnú molekulovú hmotnosť a môže byť lineárna alebo vetvená. Priemerná molekulová hmotnosť PEGa bude prednostne v rozmedzí od 2 kilodaltonov („kDa“) do 100 kDa, lepšie však v rozmedzí 5 kDa až 50 kDa, najskôr však medzi 5 kDa a asi 10 kDa. PEG bude všeobecne pripojený k látkam vynálezu pomocou acylácie alebo redukčnej alkylácie cez niektorú z reaktívnych skupín PEGa (napr. aldehydovú, amino, tiolovú alebo esterovú skupinu), ktorá bude spojená s reaktívnou skupinou vynájdennej látky (napr. aldehydovú, amino alebo esterovú skupinu).

Vhodná stratégia PEGylácie syntetických peptidov sa skladá z kombinácie prípravy konjugovaných väzieb v roztoku, peptidov a PEGa, z ktorých každý nesie špeciálnu funkčnosť, ktorá je vzájomne reaktívna

jedna k druhej. Peptidy môžu byť jednoducho pripravené pomocou konvenčnej syntézy na pevnej fáze (pozri napr. obrázok 5 a 6 a sprievodný text). Peptidy sú „preaktivované“ na správnych funkčných skupinách na špecifických miestach. Prekurzory sú purifikované a plne charakterizované pred reakciou s PEGom. Ligácia peptidu s PEGom prebieha väčšinou vo vodnej fáze a môže byť ľahko monitorovaná pomocou analytické HPLC na reverznej fáze. PEGylované peptidy môžu byť ľahko purifikované preparatívnou HPLC a charakterizované pomocou analytickej HPLC, aminokyselinovou analýzou a hmotovou spektrometriou s laserovou desorpciou.

Polysacharidové polyméry sú ďalším typom vo vode rozpustných polymérov, ktoré môžu byť použité na modifikáciu proteínov. Dextrány sú polysacharidové polyméry, ktoré obsahujú individuálne podjednotky glukózy prevážne spojené väzbou α -1-6. Samotný dextrán je dostupný vo veľkom rozmedzí molekulovej hmotnosti a je ľahko dostupný v molekulových hmotnostiach od 1 kD do asi 70 kD. Dextrán je vhodným vo vode rozpustným polymérom na použitie v rámci predkladaného vynálezu ako samostatný nosič alebo v kombinácii s iným nosičom (napr. Fc). Pozri napr. WO 96/11953 a WO 96/05309. Použitie dextránu konjugovaného s terapeutickými alebo diagnostickými imunoglobulínmi bolo opísané (pozri napr. European Patent Publication No. 0 315 456, ktorá je tu týmto plne zahrnutá odkazom). Pri použití dextránu ako nosiča v tomto vynáleze je prednostne používaná veľkosť od asi 1 kD do 20 kD.

Linkery (spojovače)

Akokoľvek „spojovacia“ skupina je možná. Keď je prítomná, nie je jej chemická štruktúra kritická, pretože slúži primárne ako spacer. Linker je väčšinou tvorený aminokyselinami, spojenými peptidovou väzbou. V uprednostňovanom stelesnení vynálezu bude linker tvorený jednou až 20 aminokyselinami spojenými peptidovou väzbou, kde aminokyseliny budú vybrané z 20 prírodných sa vyskytujúcich aminokyselín. Niektoré z týchto aminokyselín môžu byť glykozylované, ako je známe znalým odbore. Viac preferovaný bude prípad, keď prvá až 20 aminokyselina bude vybratá z nasledujúcej skupiny: glycín, alanín, prolín, asparagín, glutamín a lyzín. Najzvyčajnejší bude prípad, keď bude linker tvorený tak, že bude väčšina aminokyselín sféricky neutrálnych, ako sú napr. glycín a alanín. Najzvyčajnejšie linkery sú teda polyglycíny (zvlášť (Gly)₄, (Gly)₅/poly(Gly-Ala)) a polyalaníny. Ďalšie špecifické linkery sú:

(Gly)₃Lys(Gly)₄ (SEQ ID NO:333)

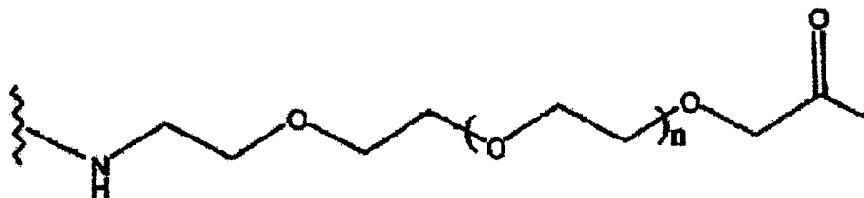
(Gly)₃AsnGlySer (Gly)₂ (SEQ ID NO:334);

(Gly)₃Cys(Gly)₄ (SEQ ID NO:335); a

GlyProAsnGlyGly₂ (SEQ ID NO: 336).

K vysvetleniu uvedeného názvoslovia možno uviesť, že napríklad (Gly)₃Lys(Gly)₄ znamená Gly-Gly-Gly-Lys-Gly-Gly-Gly-Gly. Vo výhodnom prevedení sa užíva tiež kombinácia Gly a Ala. Tu uvedené linkery (spojovníky) slúžia len ako príklad; linkery užívané vo vynáleze môžu byť o veľak dlhšie a môžu obsahovať aj iné zvyšky.

Je možné tiež užívať nepeptidové linkery. Napríklad alkylové linkery, ako je -NH-(CH₂)_S-C(O)-, kde S môže nadobúť hodnotu S = 2 až 20. Tieto alkylové linkery môžu byť ďalej substituované akokoľvek skupinou, ktorá by nepôsobila sterické zábrany, môže to byť napríklad nižší alkyl (to znamená C₁ až C₆), halogén (napríklad Cl, Br), CN, NH₂, fenyl, a tak ďalej. Príkladom nepeptidového linkera je PEG linker,



(VI)

Kde n je také, že linker má molekulovú hmotnosť od 100 do 5 000 kD, vo výhodnom prevedení 100 až 500 kD. Peptidové linkery môžu byť pozmenené tak, že tvoria deriváty, a to rovnakým spôsobom, aký bol opísaný.

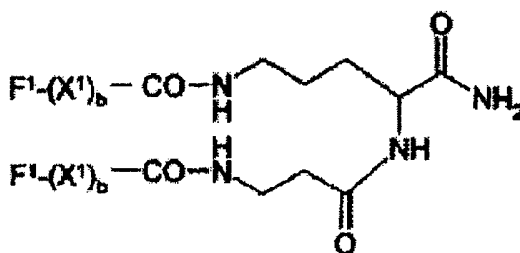
Deriváty

Autori vynálezu tiež uvažovali o možnosti tvorby derivátov peptidov a/alebo nosičovej časti zlúčenín. Tieto deriváty môžu zlepšiť rozpustnosť, absorpciu, biologický polčas rozpadu a tak podobne vylepšiť danú zlúčeninu. Tieto skupiny môžu zmeniť alebo eliminovať, či zoslabiť akokoľvek nežiaduci vedľajší účinok zlúčenín. Napríklad deriváty zahŕňajú zlúčeniny, v ktorých je:

1. Zlúčenina alebo jej časť cyklická. Napríklad časť peptidu môže byť modifikovaná tak, že obsahuje dva či viacej Cys zvyškov (napríklad v linker), ktoré môžu cyklizovať pomocou tvorby disulfidových väzieb. Citácie, v ktorých je uvedená príprava cyklických derivátov, pozri tabuľka 2.

2. Zátka je krížovo previazaná alebo je schopná krížovej väzby medzi molekulami. Peptidová časť môže byť napr. modifikovaná tak, aby obsahovala jeden cysteinový zvyšok a aby tak bola schopná tvoriť medzimolekulárny disulfidický mostík s podobnou molekulou. Látka môže byť tiež krížovo viazaná cez C-koniec tak, ako je ukázané.

5 3.



(VII)

4. Jedna alebo viacej peptidylových spojení (väzieb) [-C(O)NR-] je nahradená nepeptidovým spojením. Príklady nepeptidových spojení sú -CH₂-karbamát [-CH₂-OC(O)NR-], fosfát, -CH₂-sulfoamid [-CH₂-S(O)₂NR-], močovina [-NHC(O)NH-], -CH₂-sekundárny amín a alkylované peptidy [C(O)NR⁶-kde R⁶ je nižší alkyl].

5. N-koniec je derivatizovaný. Typicky môže byť N-koniec acylovaný alebo modifikovaný substitúciou amínom. Príklady N-koncových derivatizovaných skupín zahŕňujú -NRR¹ (iné ako -NH₂), -NRC(O)R¹, NRC(O)OR¹, -NRS(O)₂R¹, -NHC(O)NHR¹, sukcinid alebo benzyloxikarbonyl-NH- (CBZ-NH-), kde každý z R a R¹ sú nezávislé vodíky alebo nižšie alkylly a kde fenylový kruh môže byť nahradený jedným až tromi substituentmi vybranými zo skupiny obsahujúcej C₁-C₄ alkylly, C₁-C₄alkoxy, chloro a bromo.

6. Voľný C-koniec je derivatizovaný. Typicky je C-koniec esterifikovaný alebo amidovaný. Je možné napr. použiť metódu, známu v odbore, pridať (NH-CH₂-CH₂-NH₂)₂ k látkam tohto vynálezu majúcu na C-konci SEQ ID NO: 504 až 508. Rovnako tak možno použiť postupy opísané v literatúre, ktoré umožnia pridanie -NH₂ k zlúčeninám podľa vynálezu, ktoré majú potom sekvencie SEQ ID NO: 924 až 955, 963 až 972, 1005 až 1013 alebo 1018 až 10213 na C-konci. Napríklad skupina C-koncových derivátov obsahuje napríklad -C(O)R², kde R² je nižšiu alkoxy alebo -N R³ R⁴, kde R³ a R⁴ sú nezávislé od seba vodík, alebo C₁ až C₄ alkyl, vo výhodnom prevedení C₁ až C₄ alkyl.

7. Disulfidová väzba je nahradená inou, vo výhodnom usporiadaní, viacej stabilnou skupinou umožňujúcou zosíťovanie spojenia (napríklad alkylénom). Pre ďalšie podrobnosti sa možno pozrieť do Bhatnagar a ďalší, (1996), *J.Med.Chem.*39:3814-9; Alberts a ďalší.(1993) *Thirteenth Am.Pep.Symp.*, 357-9.

8. Je modifikovaný jeden alebo viacej aminokyselinových zvyškov. Sú známe rôzne derivatizačné činidlá, ktoré reagujú špecificky s vybranými postrannými reťazcami alebo koncovými zvyškami tak, ako je to opísané podrobne v ďalšom texte.

Lyzínové zvyšky a koncové aminoskupiny môžu reagovať so sukcinanhydridom, či inými anhydridmi karboxylových kyselín; tým sa zmení náboj na lyzínových zvyškoch. Inými vhodnými derivatizačnými činidlami sú činidlá na derivatizáciu zlúčenín obsahujúcich alfaaminoskupiny. Táto skupina zahŕňa imidoestery, ako je metylpikolinimidát, pyridoxalfosfát: pyridixal; chlórborohydrid; trinitrobenzsulfónová kyselina; O-metylizomočovina; 2,4-pentandión; a transaminázou katalyzovaná reakcia s glyoxalátom.

Arginylové zvyšky možno modifikovať reakciou s akýmkoľvek bežným činidlom, či ich zmesou, vrátane fenylyglyoxalu, 2,3-butandiónu, 1,2-cyklohexandiónu a ninhydrínu. Derivatizácia arginylových zvyškov vyžaduje, aby bola reakcia prevedená v alkalickom prostredí, a to preto, že guanidínová funkčná skupina má vysokú hodnotu pKa. Čo viacej, tieto činidlá môžu reagovať so skupinami lyzínu, rovnako tak, ako s ε-aminoskupinou arginínu.

Veľmi extenzívne sa študujú aj modifikácie tyrozylových zvyškov, kde je zvláštny dôraz kladený na zavedenie spektrálnych značiek do tyrozylového zvyšku, a to pomocou reakcie s aromatickými diazoniovými zlúčeninami a tetranitrometánom, čím dôjde k tvorbe O-acetyltyrozylových zlúčenín a 3-nitro derivátov.

Skupiny postranných karboxylových reťazcov (aspartyl alebo glutamyl) môžu byť selektívne modifikované reakciou s karbodiimidom (R'-N=C=N-R'), ako je 1-cyklohexyl-3-(2-morfolinyl(4-etyl)karbodiimid alebo 1-etyl-3-(4-azonia-4, 4-dimetylpentyl)karbodiimid. Okrem toho aspartylové a glutamylové zvyšky môžu byť premenené na asparaginylové a glutaminylové zvyšky reakciou a amónnymi ióny.

Asparaginylové a glutaminylové zvyšky možno deaminovať na zodpovedajúce glutamylové a aspartylové zvyšky. Podobne, tieto zvyšky možno deamidovať v slabom kyslom prostredí. Všetky tieto zlúčeniny sú predmetom vynálezu.

Cysteinylové zvyšky možno nahradiť zvyškami aminokyselín alebo inými skupinami, čím sa zrušia disulfidové väzby, alebo naopak sa stabilizuje zosietenie. Pre ďalšie podrobnosti sa možno pozrieť do Bhatnagar a ďalší, (1996), *J.Med.Chem.* 39: 3814-9;

Tvorba derivátov pomocou bifunkčných činidiel je ďalším nástrojom na tvorbu zosieťovaných peptidov alebo ich funkčných derivátov na vo vode nerozpustné nosičovej matici alebo na iných makromolekulárnych nosičoch. Bežne používané činidlá na zosieťovanie zahŕňujú napríklad 1,1-bis (diazocetyl)-2-fenyletán, glutaraldehyd, N-hydroxysukcinimid estery, napríklad estery s 4-azidosalicilovou kyselinou, homobifunkčné imidoestery, vrátane disukcinimidyl esterov, ako je 3,3'-ditiobis(sukcinimidylpropionát) a bifunkčné maleimidy, ako je N-maleimido-1,8-oktán. Derivatizačné činidlá, ako je metyl-3-[(p-azidofenyl)ditio]propioimidát vytvárajú fotoaktivovateľné intermediáty, ktoré sú za prítomnosti svetla schopné tvoriť zosietenie. Rovnako tak sa uplatňujú na imobilizáciu proteínov reaktívne, vo vode nerozpustné matrice, ako sú bromikyá-
nom aktivované uhl'ovodíky a reaktívne substráty opísané v US patentu č.3 969 287; 3691 016; 4 195 128; 4 247 642; 4 229 537; a 4 330 440.

Pomocou známych postupov môžu byť pripojené na známe miesta glykozylácie v proteínoch uhl'ovodíkové (oligosacharidové) skupiny. Všeobecne, O-pripojené oligosacharidy sa viažu na serínové (Ser) alebo treonínové (Thr) zvyšky, zatiaľ čo N-viazané oligosacharidy sa pripojujú k asparagínovému zvyšku (Asn), kde sa stávajú súčasťou sekvencie Asn-X-Ser/Thr, kde X môže byť akýkoľvek aminokyselinový zvyšok okrem prolínu. X je vo výhodnom usporiadaní jeden z 19 prirodzene sa vyskytujúcich aminokyselinových zvyškov, iných ako prolín. Štruktúry N-viazaných či O-viazaných oligosacharidov a cukorných zvyškov, ktoré boli nájdené v prirodzene sa vyskytujúcich typoch, sú rôzne. Jeden z typov sacharidov, ktorý sa bežne vyskytuje v oboch typoch je N-acetylneuramínová kyselina (uvádzané tu tiež ako kyselina sialová). Sialová kyselina je zvyčajne koncovým zvyškom tak N-viazaných, ako O-viazaných oligosacharidov, a vďaka svojmu negatívnemu náboju, dodáva glykozylovanej zlúčenine kyslé vlastnosti. Takéto miesto (miesta) môže byť súčasťou linkera zlúčeniny podľa vynálezu a je vo výhodnom prevedení glykozylované bunkou počas produkcie rekombinantných zlúčenín polypeptidu (napríklad v cicavčích bunkách, ako sú CHO, BHK, COS). Ale takéto miesta môžu byť glykozylované pomocou syntetických či semisyntetických postupov, ktoré sú známe v odbore.

Ďalšími možnými modifikáciami sú hydroxylácia prolínu a lyzínu, fosforylácia hydroxylových skupín serinových a treoninových zvyškov, oxidácia atómu síry v Cys, metylácia alfa-amino skupín lyzínu, arginínu a histidínových postranných reťazcov. Creighton, *Proteins: Structure nad Molecule Properties* (W.H. Freeman and Co., San Francisco), strana 79 až 86 (1983).

Zmeny v zlúčeninách podľa vynálezu môžu byť prevedené tiež na úrovni DNA. DNA sekvencia akékoľvek časti zlúčeniny môžu byť pozmenené zmenou kodónov tak, aby boli viacej kompatibilné pre hostiteľskú bunku. Táto optimalizácia kodónov je vypracovaná pre najčastejšie používaného hostiteľa E.coli a možno ju nájsť v literatúre. Kodóny možno substituovať tak, že sa eliminujú reštrikčné miesta, alebo sa zavádzajú tiché reštrikčné miesta, ktoré môžu pomôcť úprave DNA vo vybranom bunkovom hostiteľovi. Sekvencie nosičovej, linkerovej a peptidovej DNA možno modifikovať tak, aby zahrňovali akúkoľvek v predchádzajúcom texte uvedenú sekvenčnú zmenu.

Spôsob prípravy

Zlúčeniny podľa vynálezu sú z najväčšej časti pripravované transformáciou hostiteľských buniek pomocou rekombinantných DNA techník. To znamená, že je najskôr pripravená molekula rekombinantnej DNA kódujúca žiadaný peptid. Spôsoby prípravy takýchto molekúl sú všeobecne známe všetkým odborníkom daného odboru. Napríklad, požadovaná molekula môže byť z DNA vystrihnutá pomocou reštrikčných enzýmov. Alebo možno DNA molekulu syntetizovať pomocou chemických techník, ako je fosforamidátová metóda. Tiež možno použiť kombináciu týchto techník.

Vynález ďalej zahŕňa vektor schopný exprie peptidov vo vhodnom hostiteľovi. Vektor obsahuje DNA molekulu, ktorá kóduje peptid vo vhodnom spojení so zodpovedajúcimi expresnými kontrolnými sekvenciami. Spôsoby, ktoré umožňujú efektívne operatívne spojenie, buď pred inzerciou, alebo po inzercii DNA molekuly do vektora, sú tiež všeobecne známe. Expresné kontrolné sekvencie zahŕňujú promotory, aktivátory, operátory, zosilňovače, ribozomálne väzná miesta, štartovacie signály, stop signály, signály na pripojenie čiapky, signály na polyadenyláciu a ďalšie signály umožňujúce kontrolu transkripcie alebo translácie.

Výsledné vektory obsahujúce požadovanú molekulu DNA sa používajú na transformáciu vhodného hostiteľa. Transformácia sa prevádza opäť bežnými postupmi, ktoré sú známe odborníkom v danom odbore.

Na účely predkladaného vynálezu možno užiť veľké množstvo hostiteľských buniek. Výber týchto hostiteľských buniek je závislý od veľkého počtu faktorov, ktoré boli vo vynáleze uvedené. Tieto zahŕňujú napríklad kompatibilitu s vybraným expresným vektorom, toxicitu peptidov kódovaných molekulou DNA, rýchlosť transformácie, ľahkosť získania peptidov, charakteristiky exprie, bio-bezpečnosť a peňažné náklady. Rovnováha medzi všetkými týmito faktormi vyúsťia v záver, že nie všetky hostiteľské organizmy sú rovnako vhodné na expriu požadovanej sekvencie DNA. V rámci týchto všeobecných požiadaviek vhodné hostiteľ-

ské organizmy zahrnujú mikrobiálnych hostiteľov vrátane baktérií (*E.coli* sp.), kvasiniek (ako sú *Saccharomyces* sp.) a ďalších buniek húb, hmyzu, rastlinných, cicavčích (vrátane ľudských buniek) a ďalších hostiteľských organizmov tak, ako sú známe odborníkom v danom odbore.

V ďalšom kroku sú transformované hostiteľské bunky pestované a čistené. Hostiteľské bunky môžu byť kultivované za známych kultivačných podmienok, za ktorých sa exprimujú požadované zlúčeniny. Podmienky kultivácie sú známe odborníkom v danom odbore. Nakoniec sa peptidy purifikujú z kultúr opäť postupmi, ktoré sú známe odborníkom v danom odbore.

Zlúčeniny možno tiež pripraviť pomocou syntetických postupov. Napríklad syntézou peptidov na pevnej fáze. Vhodné techniky sú známe odborníkom v danom odbore a zahrnujú postupy opísané napríklad v Merrifield (1973), *Chem.Polypeptides*, strana 335 - 61 (Katsoyannis a Panayotis ed.); Merrifield (1963), *J.Am.Chem. Soc* 85: 2149; Davis a ďalší (1985) *Biochem.Intl.* 10: 394 - 414; Stewart a Young (1969) *Solid Phase Peptide Synthesis*; US patent č. 3 941 763; Finn a ďalší (1976), *The proteins* (tretie vydanie) 2: 105 - 253; a Erickson a ďalší (1976) *The Proteins* (tretie vydanie) 2:257 - 527. Syntéza peptidov na pevnej fáze je technika, ktorá je veľmi často používaná na prípravu jednotlivých peptidov, pretože to je najlacnejší spôsob pre prípravu malých peptidov.

Zlúčeniny obsahujúce derivatizované peptidy alebo tie, ktoré obsahujú nepeptidové skupiny, možno syntetizovať postupmi, ktoré sú dobre známe z organickej chémie.

Použitie zlúčenín

Všeobecne: Zlúčeniny podľa vynálezu majú farmakologickú aktivitu vychádzajúcu z ich schopnosti viazať určité proteíny, ako sú ich antagonisy, mimetické analógy alebo antagonisy natívnych ligandov týchto proteínov podľa vynálezu. Využitie špecifických zlúčenín je znázornené v tabuľke 2. Aktivita týchto zlúčenín sa merala postupmi všeobecne známymi odborníkom daného odboru. Na meranie aktivity TPO-mimetických a EPO mimetických zlúčenín sa vytvoril *in vivo* postup, ktorý je opísaný v kapitole príklady.

Vedľa terapeutického použitia možno zlúčeniny podľa vynálezu použiť ešte na diagnostiku chorôb charakterizovaných dysfunkcií ich asociovaných proteínov. Vo výhodnom prevedení vynálezu bol vypracovaný postup na detekciu proteínu podľa vynálezu v biologickej vzorke (napríklad receptora), ktorý možno aktivovať pomocou nasledujúceho postupu: a) umožnenie kontaktu vzorky so zlúčeninou podľa vynálezu a b) detekcie aktivácie proteínu pomocou zlúčeniny podľa vynálezu. Biologické vzorky zahrnujú vzorky tkanív, intactné bunky alebo ich extrakty. Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť užívané ako súčasť diagnostickej súpravy slúžiacej na detekciu prítomnosti asociovaných proteínov v biologických vzorkách. Takéto súpravy zahrnujúce zlúčeniny podľa vynálezu majú pripojené označenie, ktoré obsahuje povolenie na detekciu. Zlúčeniny sú používané na identifikáciu tak normálnych, ako aj abnormálnych požadovaných proteínov. Napríklad pre EPO mimetické zlúčeniny prítomnosť abnormálnych proteínov, ktoré nás zaujímajú v biologickej vzorke, môže indikovať také poškodenia, ako je Diamond Blackfanova anémia, keď sa vie, že bEPO receptor je nefunkčný.

Terapeutické použitie EPO-mimetických zlúčenín

EPO-mimetické zlúčeniny podľa vynálezu sa používajú na liečbu poškodení charakterizovaných nízkou hladinou červených krviniek. Súčasťou vynálezu je postup, ktorým sa dá ovplyvniť endogénna aktivita EPO receptora u cicavcov, vo výhodných prevedeniach je opísaný postup zvýšenia aktivity EPO receptora. Všeobecne, všetky poruchy liečiteľné erythropoietinom, ako je anémia, možno liečiť tiež EPO-mimetickými zlúčeninami podľa vynálezu. Tieto prípravky sú podávané spôsobom a v dávkach zodpovedajúcich charakteru a závažnosti ochorenia a môžu byť upresnené odborníkmi v danom odbore. Vo výhodnom prevedení sa administrácia prevádza injekčne, a to buď subkutánne, intramuskulárne alebo intravenózne.

Terapeutické použitie TPO-mimetických zlúčenín

Pre TPO-mimetické zlúčeniny možno použiť štandardné postupy, ako tie, čo sú opísané v WO 95/26746, nazývané „Compositions and Methods for Stimulating Megakaryocyte Growth and Differentiation“. V nasledujúcich príkladoch sú opísané tiež *in vivo* testy.

Poruchy pre dané liečenie sú všeobecne také, že zahrnujú existujúci deficit pre megakaryocyt /krvné doštičky alebo očakávaný deficit megakaryocyt /krvné doštičky (napríklad pri chirurgických výkonoch alebo darcovstvo krvných doštičiek). Takéto poruchy sú bežne výsledkom deficiencie (dočasnej alebo trvalej) aktívneho ligandu *Mp in vivo*.

Generický termín pre nedostatočnosť krvných doštičiek je trombocytopénia, a preto uvedené postupy a zlúčeniny podľa vynálezu sa používajú všeobecne na liečenie trombocytopénie u pacientov, ktorí túto liečbu potrebujú.

Trombocytopénia (nedostatok krvných doštičiek) môže byť spôsobená rôznymi poruchami vrátane chemoterapie a ďalších terapií s rôznymi liečivami, radiačnou terapiou chirurgickými zákrokmi, náhodnou stratou krvi a ďalšími možnými príčinami. Príkladom ochorenia, ktoré zahrnuje trombocytopéniu a môže byť tak

liečené podľa vynálezu je: aplastická anémia, idiopatická trombocytopénia, metastatické tumory rezultujúce v trombocytopénii, systémová lupienka, splenomegália, Franconiho syndróm, deficiencia vitamínu B12, deficiencia kyseliny listovej, anomália May-Hegglinova, WiskottAldrichov syndróm a paroxysmálna nokturálna hemoglobiúria. Tiež bol liečený AIDS, ktorý mal za následok trombocytopéniu (napr. AZT). Prípravky boli použité tiež na liečbu porúch hojenia zranení, keď sa využívalo pozitívneho efektu zvýšenia počtu krvných doštičiek.

V prípadoch, keď sa očakáva zníženie počtu krvných doštičiek, napríklad pri chirurgických zákrokoch, zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť podávané niekoľko dní až niekoľko hodín pred očakávanou potrebou zvýšenia počtu krvných doštičiek. V akútnych situáciách, napríklad pri nehodách a masívnej strate krvi, možno zlúčeniny podľa vynálezu aplikovať spoločne s krvou, či čistenými krvnými doštičkami.

TPO-mimetické zlúčeniny podľa vynálezu možno úspešne použiť na stimuláciu aj iných bunkových typov, ako len pre megakaryocyty, a to v prípade, že pri týchto bunkách bola nájdená expresia Mpl receptora. Podmienkou spojenou s takýmito bunkami je, že exprimujú Mpl receptor, ktorý bude odpovedať na stimuláciu Mpl ligandom. Aj tento prípad je súčasťou vynálezu.

TPO-mimetické zlúčeniny podľa vynálezu možno použiť v akékoľvek situácii, vo ktorej sa požaduje tvorba krvných doštičiek, alebo ich prekursorových buniek, alebo kde sa predpokladá stimulácia c-Mpl receptora. To je napríklad v prípade, keď zlúčeniny podľa vynálezu sa použijú na liečenie chorôb u cicavcov, kde sa predpokladá potreba zvýšenia počtu krvných doštičiek, megakaryocytov a aj v ďalších podobných prípadoch. Tieto prípady sú podrobne opísané v nasledujúcej literatúre: WO95/26746; WO95/21919; WO95/18858; WO95/21920.

TPO-mimetické zlúčeniny podľa vynálezu možno tiež využiť na predĺženie životnosti či životaschopnosti krvných doštičiek alebo megakaryocytov a príbuzných buniek. Podľa vynálezu možno použiť účinné množstvo jednej, alebo viacej zlúčenín vo zmesi s danými bunkami.

Terapeutické postupy, kompozície, či zlúčeniny podľa vynálezu, možno ďalej tiež použiť na liečenie rôznych stavov chorôb vyznačujúcich sa inými príznakmi, ako iba deficienciou krvných doštičiek, a to samotné, či vo zmesi s ďalšími cytokínmi, rozpustným Mpl receptorom, hematopoietickými faktormi, interleukínmi, rastovými faktormi alebo protilátkami. Predpokladá sa, že zlúčeniny podľa vynálezu sa ukážu byť prospešné v liečbe niektorých foriem trombocytopénie v kombinácii s všeobecnými stimulátormi hematopoézy, ako je IL-3 alebo GM-CSF. Ďalšie megakaryotické stimulačné faktory, napríklad meg-CSF, faktor kmeňových buniek (SCF), leukemický inhibitorový faktor (LIF), onkostatin M (OSM) alebo ďalšie molekuly s megakaryocytickou stimulačnou aktivitou spolu s Mpl ligandom. Ďalšie príklady cytokínov alebo hematopoietických faktorov na spoločnú administráciu zahŕňujú IL-1 alfa, IL-1 beta, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, kolónie stimulujúce faktor 1 (CSF-1), CSF, GM-CSF, kolónie granulocytov stimulujúce faktor (G-CSF) EPO, interferón - alfa (IFN-alfa), konsenzuálny interferón, IFN-beta alebo IFN-gama. Ďalej možno podľa vynálezu podávať simultánne, či následne v účinnom množstve rozpustný Mpl receptor, ktorý sa zdá mať vplyv na fragmentáciu megakaryocytov na krvné doštičky, akonáhle megakaryocyty dosiahnu štádium zrelosti. Týmto spôsobom, to znamená zvýšením počtu zrelej megakaryocytov a následným podaním rozpustného Mpl receptora, na inaktiváciu ligandu a umožnenie zrelej megakaryocytom produkovať krvné doštičky, je zlúčenina podľa vynálezu účinná pri stimulácii produkcie krvných doštičiek. Uvedené dávkovanie možno upraviť tak, že by mohlo nahradiť užitie ďalších zlúčenín v liečivých kompozíciách. Zlepšenie zdravotného stavu liečeného pacienta možno potom monitorovať pomocou zavedených konvenčných postupov.

V prípadoch, keď sú zlúčeniny podľa vynálezu pridávané do liečebných kompozícií obsahujúcich krvné doštičky, či megakaryocyty, či podobné bunky, podávané množstvo by malo byť overené experimentálne pomocou postupov a testov známych odborníkom daného odboru. Exemplárny rozsah podávaného množstva zlúčenín podľa vynálezu je 0,1 mg až 1 mg zlúčeniny podľa vynálezu na 10^6 buniek.

Farmaceutické kompozície

Všeobecný úvod

Predložený vynález zahrnuje tiež spôsoby použitia farmaceutických kompozícií obsahujúcich zlúčeniny podľa vynálezu. Tieto zlúčeniny môžu byť vo forme pripravené na injekčné podávanie, perorálne podanie, pľúcnu aplikáciu, nazálne podanie, transdermálne alebo aj pre ďalšie formy administrácie. Všeobecne, vynález zahrnuje farmaceutické kompozície obsahujúce účinné množstvo zlúčeniny podľa vynálezu dohromady s farmaceuticky prijateľnými riedidlami, konzervačnými činidlami, rozpúšťadlami, emulgátormi, adjuvans a/alebo nosičmi. Takéto kompozície zahŕňujú riediace zložky na báze rôznych pufrov (napríklad Tris-Hcl, acetátový pufer, fosfátový pufer), s určitým pH a iónovou silou, aditíva ako detergenty a solubilizačné činidlá (napríklad Tween80, Polysorbát 80), antioxidanty (napríklad kyselinu askorbovú, metadisiričitan sodný), konzervačné činidlá, ako sú napr. Thimersol, benzylalkohol a plnivá, ako sú napríklad laktóza a manitol; ďalej môže byť účinná zložka inkorporovaná do častíc polymérnej zlúčeniny, ako je polylaktát, kyselina polyglykolová, a tak ďalej, alebo do lipozómov. Možno tiež použiť kyselinu hyalurónovú, ktorá má vplyv na pre-

dĺženie cirkulácie kompozície v krvnom obehu. Tieto zlúčeniny môžu ovplyvňovať fyzikálne vlastnosti, stabilitu, rýchlosť uvoľňovania *in vivo* a rýchlosť *in vivo* vylučovania proteínov kompozícií obličkami. Pre podrobnosti sa možno pozerať do Remingtons Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton PA 18042) strany 1435-1712, keď tento zdroj je tu uvedený ako referencie. Kompozície môžu byť pripravené vo forme kvapaliny, alebo môžu byť vo forme suchého prášku, napríklad lyofilizátu. Vynález zahŕňa kompozície aj vo forme implantátov uvoľňujúcich danú látku v transdermálnej formulácii.

Formy na orálne podávanie

V úvahu na perorálne podanie pripadajú pevné formy, ktoré sú opísané Remingtons Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton PA 18042), tu uvedené v referenciách. Formy na pevné dávkovanie zahŕňajú tablety, kapsuly, pilulky, pastilky alebo pelety. Ku kapsulácii daných zlúčenín možno použiť tiež lipozomálne alebo proteínové kapsuly (napríklad, proteínové mikrogulôčky uvedené v US patente č. 4 925 673). Možno ďalej využiť lipozomálnu kapsuláciu a lipozómy môžu byť pozmenené pomocou rôznych polymérov (pozri napríklad US patent č. 5 013 556). Opis vhodných dávkovacích foriem na terapeutické dávkovanie pevnej kompozície je uvedený v kapitole 10 v Marshall, K., Modern Pharmaceutics (1979) editori: G. S. Banker a C. T. Rhodes, uvedené tu ako referencie. Všeobecne, formy obsahujú zlúčeninu podľa vynálezu a inertné prísady, ktoré umožnia ochranu proti žalúdočnému prostrediu a uvoľnia biologicky aktívny materiál vo čreve.

Vo vynáleze sa ďalej uvažujú orálne dávky zlúčenín podľa vynálezu. Ak je to nutné, zlúčeniny môžu byť chemicky modifikované tak, aby bolo orálne podávanie efektívne. Všeobecne sa chemické modifikácie týkajú pripojenia aspoň jednej skupiny k molekule zlúčeniny samotnej, kde uvedená skupina umožní :

a) inhibíciu proteolýzy a

b) uvoľnenie do krvného riečišťa zo žalúdka alebo čreva. Ďalej je tiež požadovaná stabilita zlúčeniny a predĺženie času cirkulácie v organizme. V tomto vynáleze sú užívané tiež skupiny, ktoré možno k zlúčenine kovalentne pripojiť. Prikladom takýchto zlúčenín sú napríklad: PEG, kopolyméry etylénglykolu a propylénglykolu, karboxymetylcelulóza, dextrán, polyvinylalkohol, polyvinylpyrolidón a polyprolín. Pre detaily sa pozrite napríklad do: Abuchowski a Davis, Soluble Polymer -Enzyme Adducts, Enzymes and Drugs (1981) Hoenberg and Roberts, editori, Wiley-Interscience, New York, NY, strana 367-383; Newark a ďalší, (1982), J.Appl. Biochem. 4: 185 -9. Ďalšie polyméry, ktoré je možné použiť sú poly-1,3,-dioxolán a poly-1,3,6-tioxán. Vo výhodnom prevedení vynálezu sa užíva skupina PEG tak, ako to bolo opísané v predchádzajúcich príkladoch.

Na orálne podávanie možno využiť ďalej zlúčeniny vo forme solí modifikovaných alifatických aminokyselín, ako je N-(8-(hydroxybenzoyl)amino)kaprylát sodný (SNAC), ktoré slúžia ako nosič na zvýšenie kapacity absorpcie danej zlúčeniny. Klinické využitie zlúčenín heparínu pomocou SNAC bola demonštrovaná vo Fáze II pokusu vedeného Emisphere Technologies (pozri US patent č. 5 792 451; „Oral drug delivery composition and methods“).

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť podávané vo forme súčasti jemných multipartikul tvoriacich granuly alebo pelety s veľkosťou častíc okolo 1 mm. Forma vhodná na podávanie v kapsulách je tvorená tiež práškom, ľahko stlačenými granulami, či dokonca tabletami. Liečivá sa pripravujú lisovaním, použitím tlaku.

V liekovej forme môžu byť zahrnuté aj farbivá a ochutňovadlá. Napríklad, proteín (alebo jeho derivát) môže byť pripravený vo forme lipozómu alebo mikrosférickou kapsuláciou a ďalej môže byť podávaný ako súčasť zamrznutého nápoja obsahujúceho farbivá aj látky na ochutňovanie.

Možno tiež zvýšiť objem podávanej látky, alebo ju nariediť pomocou inertnej látky. Tieto riedidlá môžu obsahovať cukry, zvlášť potom manitol, alfa-laktózu, anhydrát laktózy, celulózu, sacharózu, modifikované dextrány a škrob. Ako plnivá môžu byť využité anorganické soli, napríklad fosfát vápenatý, uhličitan horečnatý a chlorid sodný. Niektoré komerčne dostupné rozpúšťadlá sú Fast-Flo, Emdex, Sta-Rx 1500, Emcompress a Avicell.

V liečive vhodnom na administráciu zlúčeniny v pevnej forme môžu byť ďalej dezintegranty. Materiály používané ako dezintegranty obsahujú, ale neobmedzujú sa iba na ne, napríklad komerčný dezintegrant založený na škrobe, Explotab. Ďalej sa užívajú Amberlit, karboxymetylcelulóza sodná, ultramylopektín, alginát sodný, želatína, pomarančová kôra, kyslá karboxymetylcelulóza, prirodzené huby a bentonit. Ďalšími formami dezintegrantov sú nerozpustné kationové meničové živice. Ako dezintegranty a väzobné činidlá sa používajú práškové gummy. Do tejto skupiny možno zahrnúť práškové gummy ako agar, Karaya alebo glejovinu. Ako dezintegrant sa ďalej používa aj kyselina alginová a jej sodné soli.

Väzobné činidlá sa používajú na uľahčenie udržania terapeutické zlúčeniny vo forme tabliet. Medzi tieto činidlá, ktoré sa používajú patria: akácie, glejovina, škrob a želatína. Iné tieto činidlá obsahujú metylcelulózu (MC), etylcelulózu (EC) a karboxymetylcelulózu (CMC). Na granuláciu terapeutík z alkoholických roztokov sa používa polyvinylpyrolidón (PVP) a hydroxypropylmetylcelulóza (HPMC).

V terapeutickú kompozíciu môžu byť aj antifrikčné činidlá, ktoré zabráňujú zlepovanie počas tvorby kompozície.

V terapeutickú kompozíciu môžu byť aj lubrikačné činidlá, ktoré tvoria vrstvu medzi terapeutikom a liso-
vacou formou, medzi tieto činidlá patria, ale neobmedzuje sa tento výber iba na ne: stearová kyselina, jej ho-
rečnaté a vápenaté soli, polytetrafluoroetylén (PTFE), kvapalný parafín, rastlinné oleje a vosky. Ďalej sa pou-
žívajú aj rozpustné lubrikanty, sú to napríklad laurylsulfát, laurylsulfát horečnatý, polyetylénglykol s rôznymi

5 molekulovými hmotnosťami, Carbowax 4000 a 6000.
Ďalej sa pridávajú činidlá zlepšujúce prietokové vlastnosti lieku počas jeho tvorby a na uľahčenie vzniku
nového usporiadania počas lisovania. Do týchto činidiel patria škrob, mastenec, pyrogénny oxid kremičitý a
hydratovaný silikoaluminát.

Na uľahčenie disociácie zlúčeniny podľa vynálezu vo vodných rozpúšťadlách sa môžu pridať povrchovo
10 aktívne látky, ako sú zmáčadlá. Medzi povrchovo aktívne látky patria aniónové detergenty, ako je laurylsul-
fát sodný, dioktylsulfosukcinát sodný a dioktylsulfonát sodný. Ďalej môžu byť použité aj kationové detergen-
ty a tie môžu zahrňovať benzaikónium chlorid alebo benzetónium chlorid. Do zoznamu neionogénnych de-
tergentov, ktoré sa užívajú ako povrchovo aktívne činidlá patria lauromacrogol 400, polyoxyl 40 stearát, po-
15 lyoxyetylénom hydrogenovaný ricínový olej 10, 50 a 60, glycerol monostearan, polysorbát 40, 60, 65 a 80,
estery cukrov a masných kyselín, metylcelulóza a karboxymetylcelulóza. Tieto povrchovo aktívne činidlá
môžu byť prítomné priamo v proteínovej kompozícii, alebo vo forme derivátov, buď samostatne, alebo ako
zmesi v rôznych pomeroch.

Ďalej sa do kompozície môžu pridať aditíva zvyšujúce využitie zlúčeniny. Aditíva majúca tieto vlastnosti
sú napríklad masné kyseliny, olejová kyselina, linolenová kyselina a linolová kyselina.

20 Ďalšou požadovanou vlastnosťou je kontrolované uvoľňovanie kompozície. Zlúčenina podľa vynálezu by
mohla byť inkorporovaná do inertnej matrice, ktorá by dovolila jej postupné uvoľňovanie difúziou alebo vy-
lúhovaním, to znamená napríklad gummy. V kompozícii môžu byť použité aj pomaly sa uvoľňujúce matrice,
napríklad algináty, polysacharidy. Ďalšou formou kontrolovaného uvoľňovania zlúčeniny podľa vynálezu je
spôsob založený na Orosove terapeutickom systéme (Alza Corp.), to znamená, že liečivo je uzavreté v semi-
25 permeabilnej membráne, ktorá dovoľuje vode vniknúť dovnútra a vymyť liek von pomocou jediného krátke-
ho okamihu založeného na osmotických efektoch. Tiež vonkajšie obaly môžu mať omeškaný efekt.

Na terapeutickú kompozíciu sa používajú aj ďalšie látky na potáhanie. Medzi ne patria množstvo cuk-
rov, ktoré môžu byť aplikované do formy na potáhanie. Aj terapeutické činidlá môžu byť pridané do po-
ťahovacieho filmu na tabletách a tieto činidlá sa delia na dve skupiny. Do prvej skupiny patria nonenterické
30 materiály, ktoré obsahujú metylcelulózu, etylcelulózu, hydroxyetylcelulózu, metylhydroxyetylcelulózu, hyd-
roxypopylcelulózu, hydroxypopylmetylcelulózu, karboxymetylcelulózu sodnou, providón a polyetyléngly-
koly. Druhá skupina obsahuje enterické materiály, ktorými sú všeobecne estery ftalovej kyseliny.

Na vytvorenie optimálneho povrchového filmu sa používala zmes materiálov. Potáhanie tabliet sa pre-
vádzalo pomocou formy na potáhanie alebo fluidnej metódy, či tlakovým potáhaním.

35 Forma na podávanie do pľúc

Ďalším požadovaným spôsobom je podávanie proteínu podľa vynálezu, alebo jeho derivátov, či kompozí-
cie pľúcnou cestou. Proteín, alebo jeho deriváty sa dostávajú do pľúc cicavcov inhaláciou a prenosom cez
pľúcnu epiteliu do krvného riečišťa. (Ďalšie literárne odkazy zahrnujú Adjei a ďalší, Pharma Res.
40 (1990) 7: 565-9/ Adjei a ďalší. (1990) Internatl. J.Pharmaceutics 63: 135 - 44 (leuprolidacetát); Braquet a
ďalší, (1989), J.Cardiovasc. Pharmacol. 13 (supl.5): strana 143 -146 (endotelin-1); Hubbard a ďalší (1989),
Annals Int. Med. 3: 206-12 (α 1-antitrypsín); Smith a ďalší (1989), J.Clin Invest: 84: 1145-6 (α 1-proteínáza);
Oswin a ďalší (March 1990), „Aerosolization of Proteins“, Proc.symp.Res.Drug Delivery II, Keystone, colo-
rado (recombinant human growth hormone): Debs a ďalší (1988), J.Immunol. 140: 3482-8 (interferón- γ a
45 tumornekrotický faktor α , a Platz a ďalší, US patent č. 5 284 656 (granulocyty stimulujúce faktor).

Na pľúcne podávanie možno v praxi využiť široký okruh rôznych mechanických prístrojov určených
na podávanie terapeutických produktov, do tejto skupiny možno zaradiť, ale neobmedzuje sa toto vymenúva-
nie iba na nich, rozprašovače, dávky odmerajúce inhalátory a práškové inhalátory, všetky tieto prístroje sú
známe odborníkom daného odboru. Ďalšie príklady komerčne dostupných prístrojov vhodných na praktické
50 použitie proteínov podľa vynálezu sú Ultravent rozprašovač, vyrábaný Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Missou-
ri; Acorn II rozprašovač, vyrábaný firmou Marquest Medical Products, Englewood, Colorado; Ventolin dávky
odmerajúci inhalátor, vyrábaný firmou Glaxo Inc., Research Triangle Park, North Carolina; a Spinhaler-
práškový inhalátor, vyrábaný firmou Fisons Corp., Bedford, Massachusetts.

Všetky tieto zariadenia vyžadujú špeciálne látky vhodné na rozprašovanie zlúčeniny podľa vynálezu. Ty-
pické je, že každá kompozícia je špecifická pre určitý vyrábaný inhalátor a obsahuje vhodnú pohonnú látku,
vedia toho ešte riedidlá, adjuvans a/alebo nosičov vhodných na terapeutické použitie.

Zlúčenina podľa vynálezu môže byť v najvýhodnejšom prevedení pripravená vo forme častíc, ktoré majú
v priemere menej ako 10 μ m (alebo mikrónov), najvýhodnejšie potom 0,5 až 5 μ m, čo je forma najvýhodnej-
šia na podávanie do pľúc.

Farmaceutický prijateľné nosiče zahŕňajú cukry, ako je trealóza, manitol, xylitol, sacharóza, laktóza a sorbitol. Ďalšie prísady na použitie v kompozíciách sú DPPC, DOPE, DSPC a DOPC. Ďalej sa používajú prirodzené alebo umelo povrchovo aktívne látky. Používa sa PEG (niekedy je dokonca súčasťou derivátu proteínu, alebo jeho analógu). Ďalej sa užívajú dextrány, napríklad cyklodextrán. Na zvýšenie účinku sa ďalej používajú soli žľových kyselín a ďalšie príbuzné látky. Používa sa aj celulóza a deriváty celulózy. Ako súčasti pufrov sa užívajú aminokyseliny.

Ako nosiče sa používajú lipozómy, mikrokapsuly alebo mikročastice, inklúzne komplexy a ďalšie typy zlúčenín.

Kompozície, ktoré sa používajú do rozprašovačov, buď dýzových, alebo ultrazvukových, zvyčajne obsahujú zlúčeninu podľa vynálezu rozpustenú vo vode v koncentrácii približne v rozsahu od 0,1 až 25 mg biologicky aktívneho proteínu na ml roztoku. Kompozície môžu obsahovať ďalej pufer a jednoduchý cukor (napríklad na stabilizáciu a reguláciu osmotického tlaku). Forma vhodná do rozprašovačov môže ďalej obsahovať povrchovo aktívnu látku, ktorá redukuje alebo zabraňuje vzniku agregácie proteínu spôsobenej atomizáciou roztoku pri tvorbe aerosólu.

Zlúčeniny vhodné do dávkovacieho inhalátora zvyčajne obsahujú zlúčeninu podľa vynálezu rozpustenú v pohonnej hmote pomocou povrchovo aktívnych látok. Pohonnou látkou môžu byť konvenčné materiály užívané na tento účel, ako je chlorofluorokarbón, hydrochlorofluorokarbón, hydrofluorokarbón alebo iný uhlíkovodík vrátane trichlórfuóretánu, dichlórdifluóretánu, dichlórtetrafluóretanolu a 1,1,1,2-tetrafluóretánu alebo ich kombinácií. Vhodné povrchovo aktívne činidlo je napríklad kyselina olejová.

Kompozícia na dákovanie v práškových inhalátoroch obsahujú suchý prášok zlúčeniny podľa vynálezu a ďalej môžu byť zahrnuté plniva, ako je laktóza, sorbitol, sacharóza, manitol, trealóza alebo xylitol, a to v množstvách, ktoré uľahčujú disperziu prášku pri aplikácii; môžu tvoriť napríklad 50 až 90 % váhového množstva kompozície.

Forma na nazálnu aplikáciu

Nazálne podávanie zlúčeniny podľa vynálezu je jednou z uvažovaných aplikácií. Nazálne podávanie umožňuje prienik zlúčeniny podľa vynálezu do krvného riečišťa priamo po podaní terapeutické zlúčeniny do nosa, bez nutnosti priechodu kompozície a jej skladovania v pľúcach. Prípravky na nazálne podávanie obsahujú dextrán alebo cyklodextrán. Uvažuje sa aj transport cez ďalšie slizničné membrány.

Dávkovanie

Dávkovací režim zahŕňa spôsob vhodný na liečenie spomínaných porúch a je určený lekárom, ktorý vezme v úvahu rôzne faktory, ktoré modifikujú účinnosť liečiva, ako je napríklad vek, fyzická kondícia, telesná hmotnosť, pohlavie a diéta pacienta, závažnosť infekcie, časový rozvrh podávania a ďalšie klinické faktory. Všeobecne, denná dávka sa pohybuje v rozsahu od 0,1 do 1000 mikrogramov zlúčeniny podľa vynálezu, na kilogram telesnej hmotnosti, vo výhodnom usporiadaní 0,1 až 150 mikrogramov na kilogram.

Špecifické výhodné prevedenia vynálezu

Autori vynálezu určili najvýhodnejšie sekvencie molekúl peptidov, ktoré sa vyznačujú rozdielnymi aktivitami. Autori vynálezu ďalej určili najvýhodnejšie štruktúry týchto peptidov v kombinácii s linkermi a vhodnými prostriedkami na podanie. Vhodné štruktúry na najvýhodnejšie použitie peptidov podľa vynálezu obsahuje tabuľka 21 v ďalšom texte.

<u>Sekvencia /štruktúra</u>	<u>SEQ ID</u>	<u>Aktivita</u>
	NO:	
F' - (G) ₅ -IEGPTLRQWLAARA- (G) ₈ - IEGPTLRQWLAARA	337	TPO-mimetická
IEGPTLRQWLAARA- (G) ₈ - IEGPTLRQWLAARA'- (G) ₅ - F'	338	TPO-mimetická
F' - (G) ₅ -IEGPTLRQWLAARA	1032	TPO-mimetická

IEGPTLRQWLAARA'-(G) ₅ -F'	1033	TPO-mimetická
F'-(G) ₅ -GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG-(G ₄)- GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	339	EPO-mimetická
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG-(G ₄)- GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG-(G ₅)-F'	340	EPO-mimetická
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG-(G ₅)-F'	1034	EPO-mimetická
F'-(G ₅)-DFLPHYKNTSLGHRP	1045	TNF- alfa.inhibitor
DFLPHYKNTSLGHRP-(G) ₅ -F'	1046	TNF- alfa.inhibitor
F'-(G ₅)-FEWTPGYWQPYALPL	1047	IL.-1 R antagonista
FEWTPGYWQPYALPL-(G ₅)-F	1048	IL-1 R antagonista
F'-(G ₅)-VEPNCDIHVMWEWECFERL	1049	VEGF-antagonista
VEPNCDIHVMWEWECFERL-(G ₅)-F'	1050	VEGF-antagonista
F'-(G ₅)-CTTHWGFLTLC	1051	MMP inhibitor
CTTHWGFLTLC-(G ₅)-F	1052	MMP inhibitor

F' je Fc doména tak, ako bola definovaná v predchádzajúcom texte

5

Príklady uskutočnenia vynálezu

Uvedené zlúčeniny možno pripraviť spôsobmi opísanými v ďalšom texte. Nasledujúce príklady reprezentujú výhodné prevedenia vynálezu a majú skôr ilustratívny charakter, problematika vynálezu nimi nie je obmedzená.

10

Príklad 1: TPO - mimetika

V nasledujúcom príklade sú užívané peptidy označené číslami, ktoré sú vedené v tabuľke 1 ďalej v texte.

Príprava peptidu 19

Peptid 17b (12 mg) a MeO-PEG-SH 5000 (30 mg, 2 ekvivalenty) sa rozpustili v 1 ml vodného pufru (pH 8,0). Zmes sa nechala inkubovať pri izbovej teplote počas asi 30 minút a priebeh reakcie bol skontrolovaný pomocou analytickej HPLC, ktorá preukázala viac ako 80 % kompletizáciu reakcie. Pegylovaný materiál sa izoloval preparatívnou HPLC.

Príprava peptidu 20

Peptid 18 (14 mg) a MeO-PEG-maleinimid (25 mg) sa rozpustili približne v 1,5 ml vodného pufru (pH 8,0). Zmes sa nechala inkubovať pri izbovej teplote počas asi 30 minút, keď bol priebeh reakcie skontrolovaný pomocou analytickej HPLC, ktorá pri alikvotov vzoriek nanášaných na HPLC stĺpec preukázala viac ako 70 % kompletizáciu transformačnej reakcie. Pegylovaný materiál sa izoloval pomocou preparatívnej HPLC.

Test bioaktivity

In vitro TPO- bioassay je mitogénny test využívajúci IL-3 dependentný klon myších 32D buniek, ktoré boli transfekované ľudským mIL receptorom. Tento test je do väčších podrobností opísaný v WO 95/26746. Bunky sa pestujú v MEM médiu obsahujúcom 10 % Fetal Clone II a 1 ng/ml mIL-3. Pred pridaním vzorky sa bunky pripravujú premytím dvakrát rastovým médiom, ktoré však neobsahuje mIL-3. Nasleduje vytvorenie TPO štandardnej krivky, ktorá sa premeriava v rozsahu dvanástich bodov, ktoré sa nachádzajú v rozsahu koncentrácií od 33 do 39 pg/ml. Pre každú vzorku sa pripravujú štyri riedenia, ktoré by podľa odhadu mala ležať v lineárnej časti štandardnej krivky, (100 až 125 pg/ml), každá vzorka sa premeriava trikrát. Do určenej jamky na 96 jamkové mikrotitračnej doske, ktorá obsahuje 10 000 buniek/ jamka, sa pridá 100 µl každého riedenia vzorky, alebo štandardu. Po štyridsiatich štyroch hodinách inkubácie pri 37 °C a v atmosfére s 10 % CO₂, sa do každej jamky pridá MTS (čo je tetrazoliová zlúčenina, ktorá je v bunkách bio redukovaná na formazan). Približne o 6 hodín dlhšie sa na readeri na odpočítanie hodnôt absorbancie v mikrotitračných doskách odpočíta absorbancia (O.D.) pri 490 nm. Potom sa zostrojí krivka závislosti od dávky (log TPO koncentrácia oproti O.D. - hodnota pozadia) a vyhodnotí sa pomocou metódy lineárnej regresnej analýzy bodov, ktoré patria do lineárnej časti štandardnej krivky. Koncentrácie neznámej testovanej vzorky sa určia pomocou výsledkov lineárnej extrapolácie a korelácie na riediaci faktor.

TMP tandemová repetícia (opakovanie) s polyglycinovými linkerami. Náš návrh sekvenčne spojených TMP opakovaní je založený na predpoklade, že na efektívnu interakciu s c-Mpl (TPO receptor) je požadovaná dimérna forma TMP a že ďalej záleží na tom, ako sú obe molekuly v kontexte receptora proti sebe postavené. Dve molekuly proteínu môžu byť vzájomne spojené v konfiguráciách pre svoje N-alebo C-konce, a to takým spôsobom, ktorý by nerušil dimérnu konformáciu. Je teda jasné, že úspech návrhu tandemovej reťazcovej repetície závisia od výberu dĺžky a zloženia linkerov (spojovníkov), ktoré spájajú C- a N-konce dvoch sekvenčne spojených TMP monomérov. Keďže nie sú k dispozícii žiadne informácie o štruktúre TMP viazaného k c-Mpl, bola nasynetizovaná séria opakovaných peptidov spojených linkerami zloženými z rôzneho počtu glycinových zvyškov (od 0 do 14 zvyškov; tabuľka A). Glycín bol vybraný pre svoje jednoduché zloženie a flexibilitu. Predpokladalo sa, že flexibilný polyglycinový peptidový reťazec by nebránil voľnému poskladaniu dvoch spojených TMP repetícií do požadovanej konformácie, zatiaľ čo iné aminokyselinové sekvencie by mohli vytvárať nežiaduce sekundárne štruktúry, ktorých rigidita by mohla narušiť správne zbalenie - usporiadanie opakovaného peptidu v koncepte receptora.

Výsledné peptidy boli syntetizované pomocou metód konvenčnej syntézy peptidov na pevnej fáze (Merrifield (1963), J.Amer.Soc. 85: 2149), s využitím F-moc alebo t-Boc-chemie.

Iba syntéza peptidov spojených paralelne C- koncami, ktorá vyžaduje užitie ortogonálne chráneného lyzínového zvyšku, ktorý je iniciačným miestom vetvenia v prípade dvoch peptidových reťazcov v pseudosymetrickom spôsobe syntézy (Cwirla a ďalší (1977), Science 82 276: 1696-9), syntéza týchto tandemových opakovaní bola prevedená jednoducho, keď sa peptidový reťazec predlžoval po jednotlivých krokoch od C-k N-koncu. Keďže dimerizácia TMP mala dramatickejší účinok na proliferáciu aktivitu, ako na väzobnú aktivitu, ako bolo preukázané pre C-koncový dimér (Cwirla a ďalší (1977), syntetické peptidy boli testované priamo na biologickú aktivitu v proliferáčnom teste s TPO- dependentnými bunkami, kedy bol užitý IL-3 dependentný klon myších 32D buniek transfekovaných c-Mpl úplnej dĺžky (Palacios a ďalší; Cell 41:727 (1985). Ako preukázali výsledky testov, všetky tandemové repetície spojené polyglycinovým mostíkom, vykázali viac ako 1 000-násobné zvýšenie účinku v zrovnaní s monomérom a boli v tomto bunkovom proliferáčnom teste dokonca viac účinné ako C-koncový dimér. Absolútna aktivita C-koncového diméru bola v nami prevedenom teste nižšia, ako bola aktivita natívneho TPO proteínu, čo je odlišné od skoršie publikovaných výsledkov, keď bol C-koncový dimér nájdený rovnako aktívny ako prirodzený ligand (Cwirla a ďalší,(1977). Tento rozdiel by mohol byť spôsobený rozdielmi v prevedení zrovnávaných testov. Hoci, rozdiel v aktivite medzi tandemovými opakovaniami (C-koniec prvého monoméru spojený s N-koncom druhého monoméru) a (C-koniec prvého monoméru spojený s C-koncom druhého monoméru; toto spojenie sa v litera-

túre označuje ako paralelné) dimérov v tom istom teste jasne preukázalo výhodnosť tandemovej stratégie opakovania pred dimerizáciou paralelných peptidov. Je nutné však poznamenať, že je pri týchto peptidoch značná tolerancia v rozsahu dĺžky linkera - mostíka. Optimálny mostík medzi dvomi tandemovými peptidmi s vybranými TMP monomérmi je v optimálnom prípade tvorený 8 glycinmi.

Ďalšie tandemové opakovania

Následne po prvej (už spomínanej) sérii TMP tandemových repetícií boli navrhnuté ďalšie molekuly, buď s inými linkerami, alebo obsahujúce modifikácie vo vlastnom monomére. Prvou z týchto molekúl, peptid 13, obsahuje linker z GPNG a sekvencie, o ktorých je známe, že majú vysokú tendenciu tvoriť sekundárne štruktúry b-otáčavé štruktúry. Hoci sú tieto peptidy 100-krát účinnejšie ako monoméry, bolo dokázané, že tieto peptidy sú viacej ako 10-krát menej účinné, ako ekvivalentné peptidy obsahujúce GGGG - spojený analóg. Z predchádzajúcich faktov bol urobený záver, že vnesenie relatívne rigidne b-otáčavej štruktúry do oblasti mostíka, by mohlo spôsobiť slabú distorziu optimálnej konformácie agonistu pri tejto forme s krátkym mostíkom.

Medzi peptidy izolovanými z náhodných peptidových knižníc je Trp9 v sekvencii TMP vysoko konzervovaný zvyšok. V konsenzuálnych sekvenciách EPO mimetických peptidov sa vyskytuje tiež vysoko konzervovaný zvyšok Trp. O tomto zvyšku sa predpokladá, že je zapojený do formovania hydrofóbnej vrstvy medzi dvomi EMP a prispieva ďalej k formovaniu hydrofóbných interakcií s EPO receptorom (Livnah a ďalší, (1996), Science 273:464-71). V analógii, zvyšok Trp9 v TMP by mohol plniť obdobné funkcie v dimerizácii peptidových ligandov. Je to tiež spôsob, ako ovplyvniť a odhadnúť vplyvy nekovalentných hydrofóbných síl vytvorených dvomi indolovými kruhmi. Bolo vytvorené niekoľko analógov, ktoré obsahovali mutácie v pozícii Trp. Tak napríklad v peptidu 14 bol Trp zvyšok nahradený v každom z dvoch monomérov Cys a intramolekulárna disulfidová väzba bola vytvorená medzi dvomi cysteinovými zvyškami pomocou oxidácie. Tým bola vytvorená imitácia hydrofóbných interakcií medzi dvomi Trp zvyškami v peptidovej dimerizácii. Peptid 15 je redukovaná forma peptidu 14. V peptidu 16 sú dva Trp zvyšky nahradené alanínom. Ako ukazujú výsledky testu, všetky tri analógy sú inaktívne. Z týchto dát ďalej vyplýva, že Trp je kritický pre aktivitu TPO mimetických peptidov, ale nie pre tvorbu dimérov.

Ďalšie dva peptidy (peptid 17a a 18) obsahujú vo svojom 8 aminokyselín dlhom mostíku zvyšky Lys a Cys. Tieto dve zlúčeniny sú prekursori dvoch PEGylovaných peptidov (peptidu 19 a 20), v ktorých je postranný reťazec Lys a Cys modifikovaný pomocou PEG zvyšku. PEG zvyšok je vložený doprostred relatívne dlhého mostíka, takže pomerne veľký komponent PEGa (5 kDa) je dostatočne ďaleko od kritických väzných miest v peptidovej molekule. PEG je známy biokompatibilný polymér, ktorý je stále vo väčšej miere používaný ako modifikačné činidlo na zlepšenie farmakokinetického profilu terapeutík založených na báze peptidov či proteínov.

Na ľahkú PEGyláciu syntetických či rekombinantných peptidov bola navrhnutá modifikovaná metóda PEGylácie v roztoku. Táto metóda je založená na v tom čase veľmi používanej chemoselektívnej ligačnej stratégii, ktorá využíva špecifické reakcie medzi párom vzájomne reaktívnych funkčných skupín.

Tak pre pegylovaný peptid 19, bol lyzínový postranný reťazec preaktivovaný pomocou brómactylovej skupiny, čím vznikol peptid 17b, ktorý slúži na prevedenie reakcie s tiolderivatizovaným PEGom.

Na prevedenie tejto reakcie bola zavedená ortogonálna chrániaca skupina Dde na ochranu α -aminoskupiny na lyzínu. Po dokončení syntézy celého peptidu, chrániaca N-koncová aminová skupina bola odstránená pomocou t-Boc. Dde bola potom odstránená, čím sa uvoľnilo miesto na brómactyláciu. Tento postup poskytuje vysoko kvalitný hrubý peptidový produkt, ktorý možno ľahko čistiť s použitím konvenčnej reverznej fázy HPLC. Ligácia peptidu s PEGom, ktorý má modifikované tiolové skupiny prebieha vo vodnom pufri pri pH 8,0. Reakcia je dokončená do 30 minút. Analýza prevedená pomocou MALDI-MS s purifikovaným pegylovaným materiálom poskytla výsledky, ktoré potvrdili spektrum zvonového tvaru s prírastkom (inkrementom) 44 Da medzi jednotlivými vrcholmi. V PEG-peptidu 20 bol do linkera vložený cysteinový zvyšok a jeho tiolová skupina v postrannom reťazci slúžila ako miesto pripojenia pre maleínimid - PEG. Na pegyláciu tohto peptidu boli použité podobné podmienky. Ako potvrdili dáta získané z prevedených testov, tieto dva pegylované peptidy mali dokonca vyššiu *in vitro* bioaktivitu, ako nepegylované odpovedajúce peptidy.

Peptid 21 obsahuje vo svojom 8-aminokyselinovom linkeru potenciálne glykozylačné miesto - motív NGS. Aj keď sú tandemové sekvencie nami zvolené ako príklady vytvorené na základe prirodzene sa vyskytujúcich aminokyselín spojených peptidovými väzbami, mohla by expresia takýchto molekúl vo vhodnom eukaryotickom bunkovom systéme viesť k produkcii glykopeptidov, keď by cukorná zložka bola pripojená v postrannom reťazci na karboxamid Asn. Glykozylácia je obvyklý post-translačný modifikačný proces, ktorý má veľa pozitívnych dopadov na biologickú aktivitu daného proteínu, pretože dochádza k zvýšeniu jeho rozpustnosti vo vode a k zvýšeniu *in vivo* stability. Ako preukázali dáta získané z testov, inkorporácia tohto glykozylačného motívu do linkera značne zvýšilo bioaktivitu. Syntetický prekursor potenciálneho glykopeptidu mal výslednú aktivitu zrovnateľnú s $-(G)_8$ - spojeným analógom. Ak bol peptid glykozylovaný, predpokladá sa, že tento peptid by mal mať rovnakú aktivitu ako peptid pegylovaný, pretože majú podobné chemofyzikálne vlastnosti vnesené do peptidu pomocou PEGa a cukorným zvyškom.

Posledný peptid je dimér tandemovej repetície. Bol pripravený oxidáciou peptidu 18, ktorý tvoril intramolekulárnu disulfidovú väzbu medzi dvomi cysteínovými zvyškami umiestnenými v linker. Tento peptid bol navrhnutý tak, aby sa jeho pomocou preskúmala možnosť, či TMP funguje tiež ako tetramér. Získané dáta ukazujú, že tento peptid nebol viacej aktívny ako priemerná tandemová repetícia, ak vzťahujeme aktivitu na molárnu bázu, čo nepriamo podporuje myšlienku, že aktívna forma TMP je naozaj dimér, pretože dimerizácia tandemovej repetície by inak mala mať vplyv na jeho bioaktivitu.

Na účely potvrdenia dát získaných in vitro u zvierat, bola normálnym myšiam aplikovaná podkožne pomocou osmotických púmp jedna z pegylovaných TMP tandemových repetícií (zlúčenina 20 v tabuľke A). V priebehu pokusu bolo zistené zvýšenie počtu krvných doštičiek v závislosti od času a dávky. Vrchol dosahujúci hodnoty štvornásobku počtu základného množstva bol nájdený 8 deň pokusu. Dávka 10 µg/kg/deň pegylovanej TMP repetície vyvolala podobnú odpoveď v zrovnaní s rHuMGDF (nepegylovaný) v koncentrácii 100 µg/kg/deň, keď bola dávka podaná rovnakým spôsobom.

Tabuľka A- TPO - mimetické peptidy

Peptid č.	Zlúčenina	SEQ ID NO:	Relatívna účinnosť
	TPO		++++
	TMP monomér	13	+
	TMP C-C dimér		+++
	TMP-(G) ₈ -TMP		
1	n=0	341	+++
2	n=1	342	++++
3	n=2	343	++++
4	n=3	344	++++
5	n=4	345	++++
6	n=5	346	++++
7	n=6	347	++++
8	n=7	348	++++
9	n=8	349	+++
10	n=9	350	++++
11	n=10	351	++++
12	n=14	352	++++
13	TMP-GPNG-TMP	353	+++
14	IEGPTLRQCLAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQCLAARA (cyklická)	354	-
15	IEGPTLRQCLAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRQCLAARA lineárna	355	-
16	IEGPTLRQALAARA-GGGGGGGG-IEGPTLRALAARA	356	-
17a	TMP-GGGGGGGG-TMP	357	++++
17b	TMP-GGGK (BtAc) GGGG-TMP	358	ND
18	TMP-GGGCGGGG-TMP	359	++++
19	TMP-GGGK (PEG) GGGG-TMP	360	+++++
20	TMP-GGGC (PEG) GGGG-TMP	361	+++++
21	TMP-GGGN*GGG-TMP	362	++++
22	TMP-GGGCGGGG-TMP	363	++++
	TMP-GGGCGGGG-TMP		

Diskusia

Je dobre známe, že MGDF účinkuje podobným spôsobom ako hGH, to znamená, jedna molekula proteínového ligandu viaže dve molekuly receptora, čím ho aktivuje. Wells a ďalší (1996), *Ann.Rev.Biochem.* 65: 609-34. V našom prípade je táto interakcia sprostredkovaná ďaleko menším peptidom, TMP. Ale súčasné štúdie naznačujú, že sprostredkovanie, či nahradenie tejto interakcie vyžaduje koncentrovanú akciu dvoch molekúl TMP. Vyplýva to zo záveru, že dimerizácie TMP, prevedená buď C-C paralelným, alebo C-N sekvencným spôsobom, zvyšuje *in vitro* biologickú účinnosť pôvodného monoméru, a to s faktorom vyšším ako 10^3 . Relatívne nízka biologická účinnosť monoméru je pravdepodobne zapríčinená neefektívnou tvorbou nekovalentného diméru. Vopred sformovaná repetícia má tu vlastnosť, že eliminuje entropickú bariéru tvorby nekovalentného diméru, ktorý je výhradne formovaný pomocou slabých, nekovalentných interakcií, medzi dvomi molekulami malého, 14 aminokyselinového peptidu.

Je prekvapivé, že postup založený na tandemovej repetícii má podobný vplyv na zvýšenie bioaktivity, ako uvedená C-C dimerizácia. Tieto dva prístupy zahrnujú totiž dve veľmi odlišné molekulové konfigurácie, C-C dimér je kvazi-symetrická molekula, zatiaľ čo tandemové repetície neobsahujú tento druh symetrie vo svojej lineárnej štruktúre. Navzdory týmto rozdielom v primárnych štruktúrach, tieto dva typy molekúl sa javia byť veľmi podobné z hľadiska efektívnej tvorby obdobnej biologicky aktívnej konformácie a ďalej spôsobujú dimerizáciu a aktiváciu c-Mpl. Tieto experimentálne sledovania poskytujú rad možností na sledovanie mechanizmu, ktorým dve molekuly TMP interagujú jedna s druhou pri väzbe k c-Mpl. Prvý raz, oba C- konce dvoch viazaných TMP molekúl musia byť relatívne blízko sebe, čo vyplýva z dát získaných zo skúmania C-koncového diméru. Druhý raz, vlastné N- a C-konce dvoch TMP molekúl v komplexe s receptorom musí byť tiež blízko sebe, pretože len tak môžu vytvoriť reťazec pomocou jednoduchšej peptidovej väzby, ktorý vedie ku zvýšeniu aktivity takmer na maximum, a to pomocou stratégie tandemových repetícií. Vložením jedného, alebo viacej (až 14) glycinových zvyškov do miesta vetvenia, už ďalej významne nezvýšia, ani znížia aktivitu. Toto je zapríčinené faktom, že flexibilný polyglycinový peptidový reťazec je schopný vytvoriť slučku, ktorá sa vyduje mimo štruktúru, ani by spôsobila v celkovej konformácii výrazné zmeny. Táto flexibilita sa zdá byť príčinou voľnej orientácie TMP peptidových reťazcov, aby sa poskladali do požadovanej konformácie pri interakcii s receptorom a vytvorili tak miesto na modifikácie. Nepriamy dôkaz, podporujúci tento fakt, pochádza zo štúdia peptidu 13, v ktorom viacej rigidná b-otáčavá forma sekvencie linkera výrazne zvýši odchýlky postavenia hlavného reťazce peptidu v okolí linkera, čo môže mať za následok slabú distorziu optimálnej konformácie, ktorá následne môže spôsobiť mierne zvýšenie (10-násobok) aktivity vo zrovnaní s analogickou zlúčeninou s 4-Gly linkerom. Tretí raz, Trp9 v TMP hrá podobnú rolu ako Trp 13 v EMP, ktorý sa používa nie len v peptid: peptid interakcii pre formovanie dimérov, ale tiež je dôležitý pre dodanie hydrofóbných síl v interakcii peptid:receptor. Výsledky získané s W alebo C mutantnými analógmi v peptidu 14, naznačujú, že kovalentná disulfidová väzba nie je dostatočná na tvorbu hydrofóbných interakcií v takej miere, ako bolo nájdené u Trp páru a pretože tu je skrátené spojenie, môže to spôsobiť to, že dve molekuly TMP monomérov sa dostanú príliš blízko seba, čo spôsobí znehodnotenie konformácie optimálnej štruktúry diméru.

Analýza možnej sekundárnej štruktúry TMP peptidu by mohla vniesť ďalšie poznatky do porozumenia interakcie medzi TMP a c-Mpl. To by mohlo byť prevedené na základe referencie pojednávajúcej s uvedenou štruktúrou EPO mimetického peptidu. Livnah a ďalší (1996), *Science* 273:464-75. EMP viazané na receptor má b- štruktúru vlákien kys b-otáčavou formou spôsobenou vysoko konsenzuálnou sekvenciou Gly-Pro-LeuThr v centru sekvencie. Na rozdiel od GPLT, TMP obsahuje podobne vysoko vybranú GP TL sekvenciu, ktorá pravdepodobne môže tvoriť podobnú slučku. Ale tento motív umožňujúci otočenie je lokalizovaný blízko k N-konci TMP. Odvodená sekundárna štruktúra vytvorená pomocou Chau-Fasmanovy metódy predpokladá, že C-koncová časť peptidu má tendenciu zabrat' konformáciu helixu. Dohromady s vysoko konzervovaným Trp v pozícii 9, môže tento C-koncový helix prispieť k stabilizácii dimérnej štruktúry. Je zaujímavé poznamenať, že väčšina našich tandemových repetícií javí vyšší účinok ako C-koncové paralelné diméry. Tandemové repetície splňujú lepšie požiadavky na konformáciu, ako je tomu u C-C paralelných dimerizáciách. Zdanlivo asymetrický rys tandemových repetícií môže činiť podobnejšie prirodzene sa vyskytujúceho ligandu, ktorý, ako asymetrická molekula, využíva dve rozdielne miesta na väzbu dvoch identických receptorových molekúl.

Ďalej bolo potvrdené, že zavedenie PEG skupiny do peptidu, zvyšuje *in vivo* aktivitu modifikovaného peptidu, deje sa to pravdepodobne jeho ochranou proti proteolytickej degradácii a mohlo by dochádzať tiež k spomaleniu vylučovania obličkami pri cblíkovej filtrácii.

Nepredpokladalo sa, že pegylácia by mohla ďalej ešte zvýšiť *in vitro* bioaktivitu tandemovo opakovaných TMP peptidov v teste založenom na proliferácii buniek (proliferčný test).

Príklad 2 : Ec-TMP fúzia

Zlúčeniny TMP (a tiež EMP, ako je opísané v príklade 3) boli exprimované buď v monomérskej, alebo dimérnej forme, a to ako buď N-terminálne, či C-terminálne fúzne proteíny s Fc oblasti ľudského IgG1.

Vo všetkých prípadoch sa pri expresii konštruktu užíval luxPR promótor v plazmidovom expresnom vektore pAMG21.

Fc-TMP:

- 5 DNA sekvencia kódujúca Fc oblasť ľudského IgG1 fúzaného v čítacom rámci k monoméru TPO-mimetického peptidu bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie. Templáty pre PCR reakcie bol pFc-A3 vektor a syntetické TMP gény. Syntetický gén bol konštruovaný zo 3 prekryvajúcich sa oligonukleotidov (SEQ ID NO: 364, 365 a 366), ktoré sú uvedené ďalej v texte:

1842-97	AAA AAA GGA TCC TCG AGA TTA AGC ACC AGC AGC CAG CCG
	CTG ACC CAG AGT CCG ACC
1842-98	AAA GGT GGA GGT GGT GGT ATC GAA GGT CCG ACT CTG CG
1842-99	CAG TCG CTG GCT GCT GCT GCT TAA TCT CGA GGA TCC TT
	TTT

Tieto oligonukleotidy pomocou prisadania (annealing) tvorili duplexy, ktoré kodovali aminokyselinovú sekvenciu (SEQ ID NO: 367 a 368), ktoré sú uvedené v nasledujúcom texte:

```

1  AAAGGTGGAGGCTCOTGCTATCGAAGCTCCGACTCTCTCOTCAGTGGCTGGCTGCTGCTGCT
  .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
  CCAGGCTGAGACGCACTCAGCGACCGACGAGGACCA
  X G G G G G I E G P T L E Q W L A A R A
  TAATCTCGAGGATCCTTTTTT
61 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
  ATTAGAGCTCCTAAGGAAAAA

```

Tento duplex sa amplifikoval v PCR reakcii s použitím 1842- 98 a 1842 -97 ako popredného a spätného priméru.

Fc časť molekuly sa generovala pomocou PCR reakcie s pFc-A3 s použitím primérov znázornených ďalej (SEQ ID NO: 3 69 a 370):

1216-52	AAC ATA AGT ACC TGT AGG ATC G
1830-51	TTCGATACCA CCACCTCCAC CTTTACCCGG AGACAGGGAG AGGCTCTCTG

Oligonukleotidy 1850-1851 a 1842-1898 obsahujú presah 24 nukleotidov, ktorý dovoľuje týmto dvom génom , aby boli fúzané k sebe v správnom čítacom rámci, a to pomocou kombinácie uvedených PCR produktov v tretej reakcii, pomocou vonku ležiacich primérov 1216-52 a 1842-97.

Konečný PCR génový produkt (fúzny gén s úplnou dĺžkou) sa naštiepi reštrikčnými endonukleázami XbaI a BamHI a potom sa liguje do vektora pAMG21 a týmto vektorom sa prevedie transformácia kompetentných buniek E. coli kmeňa 2596 tak, ako je to opísané pre EMP-Fc ďalej v texte. Klony sú preskúmané na schopnosť produkcie rekombinantného produktu a na to, či génová fúzia poskytla produkt so správnou nukleotidovou sekvenciou. Následne bol vybratý jeden takýto klon a bol označený Amgen kmeň # 3728.

Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NO : 5 a 6) fúzneho proteínu sú znázornené na obrázku 7.

Fc-TMP-TMP:

DNA sekvencia kódujúca Fc oblasť ľudského IgG1 fúzaného v čítacom rámci k diméru TPO-mimetického peptidu bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie. Templáty pre PCR reakcie bol pFc-A3 vektor a syntetický TMP-TMP gén. Syntetický gén bol konštruovaný z 4 prekryvajúcich sa oligonukleotidov (SEQ ID NO: 371 až 374), ktoré sú uvedené ďalej v texte:

1830-52 AAA GGT GGA GGT GGT GGT ATC GAA GGT CGG
ACT CTG CGT CAG TGG CTG GCT GCT CGT GCT

1830-53 ACC TCC ACC ACC AGC ACG AGC AGC CAG
CCA CTG ACC CAG AOT CGG ACC

1830-54 GGT GGT GGA GGT GGC GGC GGA GGT ATT GAG GGC CCA M
CTT CGC CAA TGG CTT GCA GCA CGC GCA

1830-55 AAA AAA AGG ATC CTC GAG ATT ATG CGC CTC CTC CAA C
ATT GGC GAA GGG TTG GGC CTT CAA TAC CTC CGC CGC C

Tieto 4 oligonukleotidy pomocou prisadnutia (annealing) tvorili duplexy, ktoré kódovali aminokyselinovú sekvenciu (SEQ ID NO 375 a 376), ktoré sú uvedené v nasledujúcom texte:

```

1  A A G G T G G A G G T G G T G G T A T C G A A G G T C C G A C T C T G C G C T A S T G G C T G G C T G C T G T C T
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
2  K G G G G G I E G P T L R Q W L A A R A
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
61 G S T G G T G G A S T G G C C G G C G A G T A T T A G G G C C A A C C C T T G C C A T G G C T T G C A G C A
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
  C C A C C A C C T C C A C C G C G C C T C A T A C T C C C G G G T T G G S A S C G G T T A C C G A A C G T G T
  +-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
8  G G G G G G G I E G P T L R Q W L A A
  C G C C C A
121 -----148
  G C G C G T A T T G A G C T C C T A C G A A A A A A

```

Tento duplex sa amplifikoval v PCR reakcii s použitím 1830- 52 a 1830 -55 ako popredného a spätného priméru.

Fc časť molekuly sa generovala pomocou PCR reakcie s pFc-A3 s použitím primérov 1261-51 tak, ako je opísané pre uvedené Fc-TMP. Fúzny gén úplnej dĺžky bol získaný z tretej PCR reakcie s použitím vonku ležiacich primérov 1216-52 a 1830-55.

Konečný PCR génový produkt (fúzny gén s úplnou dĺžkou) sa naštiepi reštrikčnými endonukleázami XbaI a BamHI a potom sa liguje do vektora pAMG21 a týmto vektorom sa prevedie transformácia kompetentných buniek *E.coli* kmeňa 2596 tak, ako je to opísané v príklade 1. Klony sú preskúmané na schopnosť produkcie rekombinantného produktu a na to, či génová fúzia poskytla produkt so správnou nukleotidovou sekvenciou. Následne bol vybratý jeden takýto klon a bol označený Amgen kmeň # 3727.

Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NO: 7 a 8) fúzneho proteínu sú znázornené na obrázku 8.

TMP-TMP-Fc:

DNA sekvencia kódujúca tandemovú repetíciu TPO-mimetického peptidu, ktorá sa fúzovala v čítacom rámci k Fc oblasti ľudského IgG1, bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie. Templáty pre PCR reakcie bol EMP-Fc plazmid z kmeňa #3688 (pozri príklad 3) a syntetický gén kódujúci TMP. Syntetický gén pre tandemovú repetíciu bol konštruovaný zo 7 prekrývajúcich sa oligonukleotidov (SEQ ID NO: 377 až 383), ktoré sú uvedené ďalej v texte:

1885-52	TTT TTT CAT ATG ATC GAA GGT CCG ACT CTG CGT CAG TGG
1885-53	AGC ACG AGC AGC CAG CCA CTG ACG CAG AGT CCG ACC TTC GAT CAT ATG
1885-54	CTG GCT GCT CGT GCT GGT GGA GGC GGT GGG GAC AAA ACT CAC ACA
1885-55	CTG GCT GCT CGT GCT GGC GGT GGT GGC GGA GGG GGT GGC ATT GAG GGC CCA
1885-56	AAG CCA TTG GCG AAG GGT TGG GCC CTC AAT GCC ACC CCC TCC GCC ACC ACC GGC
1885-57	ACC CTT CGC CAA TGG CTT GCA GCA CGC GCA GGC GGA GGC GGT GGG GAC AAA ACT
1885-58	CCC ACC GCC TCC CCC TCC GCG TCC TGC

Tieto oligonukleotidy pomocou prisadnutia (annealingu) tvorili duplexy, ktoré kodovali aminokyselinovú sekvenciu (SEQ ID NO 384 a 385), ktoré sú uvádzané v nasledujúcom texte:

```

      TTTTTCATATGATCGAAGGCTCCGACTCTGGGTCAGTGGCTGGCTGCTCGTGGCTGGCGGT
1  -----> 60
      GTATACCTAGCTTCCAGGCTGAGACGCGAGTCACCGACCGACGAGCAGACCCGCCA
      M I E G P T L R Q W L A A R A G G
81 -----> 120
      GGTGGCGGAGCCCGGTGCCATTGAGGCGCCAAACCTTCGCCAATGGCTGGCTGGCTGGCT
      CCACCGCTTCCCGCCACCTGTAAGTCCCGGTTGGGAGCAGTTACCGACGTCGTGGCGGT
      G G G G G I E G P T L R Q W L A A R A
121 -----> 180
      GGTGGAGCGGTTGGGACAAACTCTGCTGCTGCTGGTGGTGGACCCGTTGGGACAAA
      CCCCCCGCCGACCT
      G G G G G D K T L A A R A G G G G G D X
181 -----> 189
      ACTCACACA
      T E T

```

Tento duplex sa amplifikoval v PCR reakcii s použitím 1885-52 a 1885-58 ako popredného a spätného priméru.

Fc časť molekuly sa generovala pomocou PCR reakcie s DNA z EMP-Fc fúzneho kmeňa #3688 (pozri príklad 3) a použitie primérov 1885-54 a 1200-54. Fúzny gén úplnej dĺžky bol získaný z tretej PCR reakcie s použitím vonku ležiacich primérov 1885-52 a 1200-54.

Konečný PCR génový produkt (fúzny gén s úplnou dĺžkou) sa naštiepi reštrikčnými endonukleázami XbaI a BamHI a potom sa liguje do vektora pAMG21 a týmto vektorom sa prevedie transformácia kompetentných buniek *E. coli* kmeňa 2596 tak, ako už bolo opísané. Klony sú preskúmané na schopnosť produkcie rekombinantného proteínového produktu a na to, či génová fúzia poskytla produkt so správnou nukleotidovou sekvenciou. Následne bol vybraný jeden takýto klon a bol označený Amgen kmeň #3798.

Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NO: 9 a 10) fúzneho proteínu sú znázornené na obrázku 9.

TM-Fc:

DNA sekvencia kódujúca monomér TPO-mimetický peptid, ktorá bola fúzovaná v čítacom rámci k Fc oblasti ľudského IgG1, sa získala náhodne v ligácii TMP-TMP-Fc, a to pomocou schopnosti priméru 1885-54, ktorý prisadl k priméru 1885-53, rovnako tak ako k 1885-58. Bol vybratý jeden takýto klon, ktorý mal správnu nukleotidovú sekvenciu TMP-Fc konštruktu a bol označený Amgen kmeň #3788.

Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NO: 11 a 12) fúzneho proteínu sú znázornené na obrázku 10.

Expresia v *E. coli*: Kultúry každého z pAMG21-Fc-fúzneho konštruktu v *E. coli* boli kultivované pri 37 °C v Luria Broth médiu, ktoré obsahovalo 50 mg/ml kanamycínu. Indukcia exprese génového produktu pod luxPR promótorom sa prevádzala následným pridaním syntetického autoinduktora N-(3-oxohexanoyl)-DL-homoserínaktónu do kultivačného média v konečnej koncentrácii 20 ng/ml. Kultúry sa inkubovali pri 37 °C ďalšie 3 hodiny. Po troch hodinách sa bakteriálne kultúry podrobili mikroskopickému preskúmaniu na prítomnosť inklúzných teliesok (inklúzií) a kultúry sa sцентриfugovali. V indukovaných kultúrach sa preukázala prítomnosť refrakčných inklúzných teliesok, čo viedlo k záveru, že Fc-fúzne proteíny sa budú pravdepodobne vyskytovať prevažne v nerozpustnej frakcii *E. coli*. Bunkové pelety boli okamžite lyzované rozpustením pelety v Laemmliho vzorkovom pufrí obsahujúcom 10 % D-merkaptotanol a boli analyzované na SDS-PAGE. Vo všetkých prípadoch sa na SDS-PAGE géli po farbení coomassie blue objavil masívny pásik so zodpovedajúcou molekulovou hmotnosťou.

pAMG21:

Expresný plazmid pAMG21 možno odvodiť od expresného vektora Amgen pCFM1656 (ATCC # 69576), ktorý bol priebežne odvodený od Amgen expresného vektorového systému opísaného v US Patente č. 4 710 473. Plazmid pCFM1656 bol odvodený od plazmidu opísaného v patente č. 4 710 473 nasledujúcim postupom:

- odštiepili sa dve endogénne NdeI reštrikčné miesta, s koncami doplnenými T4 polymerázou, po ktorej nasledovala ligácia na tupo;
- náhrada DNA sekvencie medzi unikátnymi reštrikčnými miestami AatII a ClaI obsahujúcimi syntetický PL promótor podobným fragmentom obsiahnutým v pCFM63 6 (patent č. 4 710 473) obsahujúci PL promótor (pozri SEQ ID NO:386, uvedené ďalej v texte):a

c) substitúcia malej DNA sekvencie medzi unikátnou ClaI a KpnI reštrikčnými miestami oligonukleotidov majúcimi sekvenciu SEQ ID č: 388 SEQ ID NO:386

```

AAATTI
5' CTAATTCGCTCTCACCTACCAAGCAATGCCCGCTCCAAAAATAAATTCATAT-
3' TCCAGATTAAGCCAGACTGGATGCTTTGTTACGGGGGACGTTTTTATTAAATATA-

-AAAAACATACAGATAACCATCTCCGGTGAATAATTATCTCTGGCGGTGTTGACATAAA-
-TTTTTGTATGCTATTTGGTAGAGCCCTATTATAGAGACCGCCACAACCTGTATTT-

-TACCACTGGCGGTGATACTGAGCACAT 3'
-ATGGTAGCCGCACTATGACTCGTGTAGC 5'

```

ClaI

SEQ ID NO: 387:

```

5' CGATTTCGATTCCTAGAAGGAGGAATAACATATGGTTAACCGGTTGGAATTCGGTAC 3'
3' TAAACTAAGATCTTCCTCCTTATTGTATACCAATTGCCCAACCTTAAGC 5'

```

ClaI

KpnI

- 5 Expresný plazmid pAMG21 možno odvodiť od pCFM1656 pomocou prevedenia série miestne špecifických mutácií s použitím PCR mutagenizácie s použitím prekryvajúcich sa oligo a DNA sekvenčných substitúcií. Počínajúc pripojením BglII miesta (plazmid bp #180) na 5' koniec plazmidového replikačného promótoru p_{copB} a vytvorením plazmidov replikujúcich gény. Zmeny v pároch báz sú vyznačené v tabuľke B.

Tabuľka B- Zmeny párov báz vedúcich k pAMG21

pAMG21 bp #	bp v pCFM1656	Zmenené bp na kpAMG21
#204	T/A	C/G
#429	A/T	G/C
#509	G/C	A/T
#617	--	Inzercia dvoch G/C bp
#679	G/C	T/A
#980	R/a	C/G
#994	G/C	A/T
#1004	A/T	C/G
#1007	C/G	T/A
#1029	A/T	T/A
#1047	C/G	T/A
#1178	G/C	T/A
#1466	G/C	T/A
#2028	G/C	Delécia bp

#2187	C/G	T/A
#2480	A/T	T/A
#2499-2502	AGTG TCAC	GTCA CAGT
#2642	TCCGAGC AGGCTCG	Delécia 7 bp
#3435	G/C	A/T
#3436	G/C	A/T
#3643	A/T	T/A

DNA sekvencia medzi jednotlivými AatII (pozícia # 4364 v pCFM1656) a SacII (pozícia # 4585 v pCFM16S6) reštrikčnými miestami je substituovaná DNA sekvenciou (SEQ ID NO: 23) znázornenou na obrázku 17A a 17B. Počas ligácie lepiých koncov tejto substituujúcej DNA sekvencie, sa vonkajšie reštrikčné miesta AatII a SacII zničia.

5

GM221 (Amgen #2596)

Hostiteľský kmeň pre Amgen #2596 je kmeň E.coli K-12 odvodený od Amgen kmeňa #393. Tento kmeň bol modifikovaný tak, že obsahuje tak na teplotu citlivý lambda represor cI857s7 v časej ebg oblasti, ako aj lacI^Q represor v pozdnej ebg oblasti (68 minút). Prítomnosť dvoch represorových génov umožňuje použitie tohto hostiteľského systému s rôznymi expresnými systémami, ale oba tieto represory sú i relevantné proti expresii z promótora luxP_R. Netransformované hostiteľské bunky nenesú rezistenciu k antibiotikám.

Ribozóm-väznú miesto v cI857s7 génu bolo modifikované tak, aby zahmovalo zvýšený RBS. Bolo vložené do ebg operónu medzi nukleotidmi v pozíciách 1170 a 1411 podľa číslovania v GenBank- prírastkové číslo M64441Gb-Ba s deléciou prevedenou v predošlej ebg sekvencii.

15 Sekvencia inzerta je ukázaná dole, znázornená malými písmenami reprezentujúcimi ebg sekvencie ohraničujúce inzertu vo znázornenej sekvencii (SEQ ID NO: 388):

```
ttatttttctgctggccgcccaccattatcaccgcccagaggttaacctagtcacacgcccaggttttagatattttat
cccttgcgggtggttagattgagcagatcgatttgattcttagagagagggataatttatgagcagacaaajagaaa
ccattaacacacagagcagcttgcagggccacacgtcccttcaaaccaatttatgaaaaaaagaaaaaatgaacttg
ccttatcccgaggaatctgtcccaacagatgcgggagtgccagctcagccgttggctctttattttaatgocatt
cmtgcatttaattctttatagccgcccattgcttcaaaaattctcaaaattagcccttcaagattttagccctt
tcaatcccgagagaaatctagcagatgttatgaagccgttgaatgcagccgtcactagaagtgagtatgagta
ccctgttttttctcatgttgcagccagggatgtttctcagcttagctttagaacctttaccaaaaggtcgtccagag
agatgggttagcacaacccaaaagccagtgatctgcattctgcttgaagttgaaggttaattccatgacccc
caccacagagctccaagccaaacttccctgacgggaattttattctcgttgcacctgagcagagcttttgaagcc
aggtgatttctgcataagccagcttgggggtgtgatttgaatttctcagaaactgacacagagatagccgttcaag
ctgttttttacaacagactaaagccacagctacccaaatgcttcccaatgacagaggttttccctgttccgggaag
ttatccgctagctcagctggccctgaagagacgtttggctcagtagactagtggaatccactagttttctgccc
```

20 Konštrukt bol vložený do chromozómu pomocou rekombinantného phagemidu nazývaného Mmbebg- cI857s7 vytvoreného inzerciou RBS#4 do F' tet/393. Po rekombinácii a vzniku opísaného chromozomálneho inzerta, konštrukt zostáva v bunke. Produkt bol premenovaný na F'tet/GM101. F'tet/GM101 bol potom modifikovaný inzerciou lacI^Q konštrukta do ebg operónu, a to medzi nukleotidmi v pozíciách 2493 a 2937, podľa číslovania uvedeného v GenBank pod prírastkovým číslom M64441-Ba s deléciou v skoršie uvedenej ebg sekvencii. Sekvencia inzerta je znázornená, malými písmenami znázornená časť predstavuje ebg sekvencie ohraničujúce inzert (SEQ ID NO: 389):

25

```
ggcggaaacccagagctccatcgaatggttcacaaacctttccggtatggcatgataccgcccagaaagagagctca
attcaggggtggtgagatgcaaaccaagtaaccttatcagatggtccgagagatgcccgggtgtcttattcagacc
gtttcccgccgtggtgagaccagggccagccagctttctcggaaacccgggaaaaagtcbaagccggatggccgg
agctgaattatcattcccaacccgttgcacaaactggccgggcaaacagtcgcttctctgattggcgttgcacac
ctccagcttgcgcttgcacacccggtcccaaatvttcggggcgaatttaattctccgcccagatcaactggcgtccc
agcgtcgtggtgtcgaatggttagaacgaagccgctgcagagcctgtaagcggccgttcacaaattcttctggcc
aaacccctcagttggcttgaacttaactatccgctgagatgagcaggaagccattctgtggaagcttccctgac
taattgttccggcgttatttcttgatgtctctgaccgaacacccatcaacagtaattatttttcccatgaagac
ggtacccgactggggcgtggagcattctggtcgcattgggttaccagcaattccgctgtttagccggcccatataa
gttctgtctcggccggtgtgctgtcgttgcgtgcagcaaaattctcactgcgaattcaatttcagccgataagc
ggaaacggaaagccatgcaatggtccatgttccgttttcaacaaactatgcaaatgctgaatgagggcattcgtt
ccacttgcgattgtggttgcgaagatcagaatggcgttggccgaatgcgcscattacccgagtcggggttcc
gcgttgggttcgggaggttccgtgaatggaatgacgacattcccaagacactcatgttatatcccccgtttaac
cagcatcaaacagagattttccgttcttgggcaagagcgttggaccgcttgcctgcagctctctcagggccacg
ccgggtgaagggcattcaacttttccgcttctcactgggttaaaaacaaalccagccgttggccggcaatcccaaa
ccgcttctccggccggttggccgattcttaattcagctgcacgacaggtttcccgactggaaagccgacac
gttaaggttaacattggatccaggttcaggtt
```

30

Konštrukt bol vložený do chromozómu pomocou rekombinantného fágu nazývaného AGebg-LacIQ #5 do F'tet/GM101. Po rekombinácii a rezolúcii zostáva v bunke iba opísaný chromozomálny inzert. Produkt bol premenovaný na F'tet/GM221. F'tet epizóm bol eliminovaný z kmeňa pomocou akridínovej oranže v koncentrácii 25 µg/ml v LB. Preliečený kmeň bol identifikovaný ako kmeň citlivý na tertacyklín a bol uložený pod označením GM221.

35

Expresia:

Kultúry pAMG21-Fc-TMP-TMP v *E.coli* v Luria Broth médiu obsahujúcom 50 µg/ml kanamycínu boli pred indukciou inkubované pri 37 °C. Indukcia produktu génu Fc-TMP-TMP expresiou pod luxPR promótoru bolo dosiahnuté následným pridaním syntetického autoinduktora N-(3-oxohexanoyl)-DL-homoserín-laktónu do kultúry, a to v konečnej koncentrácii 20 ng/ml a kultúry sa nechali inkubovať ďalšie 3 hodiny pri 37 °C. Po troch hodinách sa bakteriálne kultúry podrobili mikroskopickému preskúmaniu na prítomnosť inklúzií a kultúry sa scentrifugovali. V indukovaných kultúrach sa preukázala prítomnosť refrakčných inklúzií, čo viedlo k záveru, že Fc-TMP-TMP proteíny sa budú pravdepodobne vyskytovať predovšetkým v nerozpustnej frakcii *E.coli*. Bunkové pelety boli okamžite lyzované rozpustením pelety v Laemmliho vzorkovom pufrí obsahujúcom 10 % β-merkaptoetanol a boli analyzované na SDS-PAGE. Na SDS-PAGE géli sa po farbení Coomassie blue objavil masívny pásik s veľkosťou 30 kDa. Očakávaný génový produkt by mal obsahovať 269 aminokyselín a jeho predpokladaná molekulová hmotnosť by mala zodpovedať 29,5 kDa.

Fermentácia bola ďalej tiež prevedená za štandardných podmienok vo väčšom meradle v 10 l kontajneroch, výsledkom bola hladina exprese zodpovedajúca skoršie dosiahnutej expresii v malom laboratórnom meradle.

Purifikácia Fc-TMP-TMP

Bunky sa homogenizujú nariadené vo vode (1/10) pomocou vysokotlakovej homogenizácie (2 behy pri 14 000 SI) a inklúzne telieska sa skoncentrujú sedimentáciou (4 200 Rpm v j-6B po 1 hodinu). Inklúzie sa solubilizujú v 6M guanidíne, 50 mM Tris, 8 mM DTT, pH8,7 počas 1 hodiny v pomere 1/10. Solubilizovaná zmes sa nariedi dvadsaťkrát v roztoku so zložením: 2M močovina, 50 mM Tris, 160 mM arginín, 3 mM cysteín, pH 8,5. Zmes sa nechá miešať cez noc v chlade a potom sa nakoncentruje ultrafiltráciou asi 10-krát. Vzniknutý roztok sa potom nariedi 3-krát roztokom so zložením 10 mM Tris, 1,5 M močovina, pH 9. Hodnota pH sa potom upraví kyselinou octovou na pH 5,0. Precipitát sa odstráni centrifugáciou a supernatant sa nanesie na stĺpec SP-Sepharosy Fast Flow ekvilibrovaný 20 mM NaAc, 100 mM NaCl, pH 5 (nanáša sa 10 mg/ml proteínu, pri izbovej teplote). Proteín sa eluuje zo stĺpca gradientom so objemom 20 objemov stĺpca zloženého z rovnakého pufru s meniacou sa koncentraciou chloridu sodného v rozmedzí 100 mM NaCl až 500 mM NaCl. Roztok obsahujúci proteín získaný zo stĺpca sa nariedi 3-krát a nanesie sa na stĺpec SP-Sepharosy HP v 20 mM NaAC, 150 mM NaCl, pH 5,0; (nanáša sa 10 mg/ml; izbová teplota). Proteín sa eluuje zo stĺpca gradientom so objemom 20 objemov stĺpca zloženého z rovnakého pufru s meniacou sa koncentraciou chloridu sodného v rozmedzí 150 mM NaCl až 400 mM NaCl. Zbierajú sa vzorky zodpovedajúce vrcholu elúcie a filtrujú sa.

Charakterizácia Fc-TMP aktivity

Následujúci text zhrňuje *in vivo* dáta získaná s myšami a rôznymi zlúčeninami podľa vynálezu.

Myši: Normálne samice BDF1, staré približne 10 až 12 týždňov.

Schéma odberov krvi: V skupine ošetrenej v deň 0 bolo desať myší, dve skupiny začínali 4 deň, v týchto skupinách bolo 20 myší na skupinu. V každom časovom bode bola odobratá krv 5 myším, myši boli podrobené krvácaniu minimálne trikrát za týždeň. Myši boli uspané pomocou izofluránu a odberom injekciou z orbitálnej dutiny sa získalo medzi 140 až 160 µl krvi. Krv sa vyhodnotila na prístroji Technicon H1E krvným analyzátorom vybavenom programom na analýzu myšacej krvi. Merané parametre boli nasledujúce: biele krvinky, červené krvinky, hematokrit, hemoglobín, krvné doštičky, neutrofily.

Podanie preparátov: Myšiam bol prípravok podávaný buď subkutánne, a to pri jednorazovom podaní dávky, alebo pomocou mikroosmotickej pumpy počas 7 dní pri kontinuálnom podávaní. Subkutánne injekcie boli aplikované v objeme 0,2 ml. Osmotické pumpy boli zavedené do podkožnej incízie vytvorenej v koži medzi lopatkami uspanej myši. Zlúčeniny boli riedené v PBS s 0,1 % BSA. Vo všetkých pokusoch bola jedna kontrolná skupina označená „nosič“, ktorej bol aplikovaný iba riediaci roztok. Koncentrácia testovaných látok v pumpe bola nastavená tak, že pri kalibrovanej prietokovej rýchlosti pumpa vydávala takú koncentraciu látky, aká bola indikovaná v grafoch.

Zlúčeniny: Dávka zlúčeniny bola aplikovaná myšiam mikroosmotickou pumpou počas 7 dní. Myšiam boli podávané rôzne zlúčeniny v jednotlivých dávkach 100 Dg/kg počas 7 dní. Niektoré z podávaných látok boli tiež aplikované ako jednotlivé injekcie.

Výsledky testu aktivity: Výsledky pokusov zhrňujúce aktivitu zlúčenín sú zhrnuté v obrázkoch 11 a 12. V odpovedi na dávku podávanú pomocou mikroosmotickej pumpy počas 7 dní, bol maximálny vplyv nájdený pri zlúčenine o SEQ ID NO: 18 pri koncentrácii 100 µg/kg/deň: v koncentrácii 10 µg/kg/deň dosahovala aktivita zlúčeniny 50 % maximálnej aktivity a koncentrácia 1 µg/kg/deň bola najnižšou koncentraciou, keď bola ešte v testovacom systéme pozorovaná aktivita. Zlúčenina v dávke s koncentraciou 10 µg/kg/deň bola približne rovnako aktívna ako zlúčenina nepegylovaného rHu-MGDF v dávke 100 µg/kg/deň, podávanej v rovnakom pokuse.

Oligonukleotidy 1798-17 a 1798-18 obsahujú prekrytie 61 nukleotidov, ktorý umožňuje týmto dvoma génom vytvoriť spolu fúzny produkt v správnom čítaacom rámci, a to pomocou kombinácie spomínaných PCR produktov v tretej reakcii s použitím vonkajších primérov, 1216-52 a 1798-19.

Konečný PCR génový produkt (fúzny gén s úplnou dĺžkou) bol naštiepený reštrikčnými endonukleázami XbaI a BamHI, potom bol ligovaný do vektora pAMG21 (opísaného ďalej v texte), ktorý bol tiež naštiepený XbaI a BamHI. Ligovaná DNA bola transformovaná do kompetentných buniek *E.coli* kmeňa 2596 (GM221, už skoršie opísaného v texte). Klony boli skúmané na schopnosť produkovať rekombinantný proteínový produkt a poskytnúť tak génový fúziu majúcu správnu nukleotidovú sekvenciu. Jeden z týchto klonov bol vybratý a označený Amgen kmeň #3718.

Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia výsledného fúzneho proteínu je označená SEQ ID NO: 15 a 16 a je zobrazená na obrázku 13.

EMP-Fc. DNA sekvencia kódujúca monomér EPO-mimetického peptidu do Fc oblasti ľudského IgG1 fúzaného v čítacom rámci bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie. Templáty pre PCR reakcie bol vektor pFc-A3a a syntetický gén kódujúci EPO monomér. Syntetický gén monoméru bol konštruovaný z 4 prekrývajúcich sa oligonukleotidov 1798-4 a 1798-5 (pozri skôr) a 1798-6 a 1798-7 (SEQ ID. NO: 400 a 401), ktoré sú uvedené ďalej v texte:

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

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

Tieto 4 oligonukleotidy pomocou prisadnutia (annealingu) tvorili duplexy, ktoré kodovali aminokyselinové sekvencie (SEO ID NO: 402 a 403), ktoré sú uvedené v nasledujúcom texte:

[illegible]

Tieto duplexy sa amplifikovali pomocou PCR reakcie pomocou nasledujúcich popredných a spätných primérov (SEQ ID NO: 404 a 405), ktoré sú uvedené v nasledujúcom texte:

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

1798-22 TGG ACA TGT GTG AGT TTT GTC CCC CCC GGC TGC CCC ACC
CCC T

Fc časť molekuly bola pripravená pomocou PCR reakcie s pFC-A3 s použitím nasledujúcich primérov, ktoré majú sekvencie označené SEO ID NO: 406 a 407.

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

1200-54 GTT ATT GCT CAG CGG TGG CA

Oligonukleotidy 1798-22 a 1798-23 obsahujú prekrytie 43 nukleotidov, ktoré umožňuje týmto dvoma génom vytvoriť spolu fúzny produkt v správnom čítacom rámci, a to pomocou kombinácie spomínaných PCR produktov v tretej reakcii s použitím vonkajších primérov, 1787-21 a 1200-54.

Konečný PCR génový produkt (fúzny gén s úplnou dĺžkou) bol naštiepený reštrikčnými endonukleázami XbaI a BamHI, potom bol ligovaný do vektora pAMG21 a týmto produktom sa transformovali kompetentie bunky *E.coli* kmeňa 2596 tak, ako bolo opísané skoršie. Klony boli skúmané na schopnosť produkovať rekombinantný proteínový produkt a poskytnúť tak génovú fúziu majúcu správnu nukleotidovú sekvenciu. Jeden z týchto klonov bol vybratý a označený 7Amgen kmeň #3688.

Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia výsledného fúzneho proteínu je označená SEQ ID NO: 17 a 18 a je zobrazená na obrázku 14.

EMP-EMP-Fc.

DNA sekvencia kódujúca dimér EPO-mimetického peptidu fúzaného do Fc oblasti ľudského IgG1 v správnom čítacom rámci bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie. Templáty pre PCR reakcie bol EMP-Fc plazmid z kmeňa #3688 a syntetický gén kódujúci EPO dimér. Syntetický gén diméru bol konštruovaný z 8 prekryvajúcich sa oligonukleotidov (SEQ ID NO: 408 až 415), ktoré sú uvedené ďalej v texte:

```

1869-23      TTT TTT ATC GAT TTG ATT CTA GAT TTG AGT TTT AAC 1
              TAG AAG GAG GAA TAA AAT ATG

1869-48      TAA AAG TTA AAA CTC AAA TCT AQA ATC AAA TCG ATA 2
              AA

1871-72      GGA GGT ACT TAC TCT TGC CAC TTC GGC CCG CTG ACT 3
              GTT TGC AAA CCG

1871-73      AGT CAG CGG GCC GAA GTG GCA AGA GTA AGT ACC TCC 4
              ATT TTA TTC CTC CTT C

1871-74      CAG GGT GGC GGC GGC GGC GGC GGT GGT ACC TAT TCC 5
              CAT TTT GGC CCG CTG ACC TGG

1871-75      AAA ATG ACA GGA ATA GGT ACC ACC GCC GCC GCC GCC 6
              ACC CTG CCG TTT GCA AAC CCA

1871-78      GTA TGT AAG CCA CAA GGG GGT GGG GGA GGC GGG GGG 7
              AAA ACT CAC ACA TGT CCA

1871-79      AGT TTT GTC CCC CCC GCC TCC CCC ACC CCC TTG TGG 8
              ACA TAC CCA GGT CAG CGG GCC
  
```

Týchto 8 oligonukleotidov pomocou prisadnutia (annealingu) tvorilo duplexy, ktoré kódovali aminokyselinové sekvencie (SEQ ID NO: 416 a 417), ktoré sú uvedené v nasledujúcom texte:

```

TTTTTATCGATTTCGATTTCTAGATTTGAGTTTAACTTTTAGAAGGAGGAATAAATAT
1  +-----+
AAAAAATAAGCTAAACTAAGATCTAAACTCAAAATTGAAATCTTCTCTCTTATTTTATA
    +-----+
GGAGGTACTTACTCTTGGCACTTCGGCCCGCTGACTTGGGTTTGCAAAACCCGAGGGTGG
61  +-----+
CCTCATGAATGAGAACGGTGAAGCCCGGCACTGAACCCAAACGTTGGCGTCCCAACC
    +-----+
a  G G T Y S C H F G P L T W V C K P Q G G

GGCGGCGCGCGCGGTGTACCTATTCCTGTCATTTTGGCCCGCTGACCTGGGTATGTAA
121  +-----+
CCGCGCGCGCGCGCCACCATGGATAGGACAGTAAACCGGGCGACTGGACCCATACATT
    +-----+
a  G G G G G G T Y S C H F G P L T W V C X

CCACAGGGGGGTGGGGAGGCGGGGGGCAAAACTCACACATGTCCA
181  +-----+
GGTGTTCGCCACCCCTCCGCCCGCCCTGTTTGA
    +-----+
a  P Q G G G G G G G D K T H T C P
  
```

Tieto duplexy sa amplifikovali pomocou PCR reakcie pomocou nasledujúcich popredných a spätných primérov 18 69 a 1871-79, ktoré sú uvedené v predchádzajúcom texte:

Fc časť molekuly bola pripravená pomocou PCR reakcie s kmeňom 3688DNA pomocou primérov 1798-23 a 1200-54, ktoré boli uvedené. Konečný PCR génový produkt (fúzny gén s úplnou dĺžkou) bol naštiepený reštrikčnými endonukleázami XbaI a BamHI, potom bol ligovaný do vektora pAMG21 a týmto produktom sa transformovali kompetentie bunky *E.coli* kmeňa 2596 tak, ako bolo opísané pre Fc-EMP. Klony boli skúmané na schopnosť produkovať rekombinantný proteínový produkt a poskytnúť tak génovú fúziu majúcu správnu nukleotidovú sekvenciu. Jeden z týchto klonov bol vybraný a označený Amgen kmeň #3813.

Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia výsledného fúzneho proteínu je označená SEQ ID NO:19 a 20 a je zobrazená na obrázku 15. V uvedenom produkte sa vyskytuje tichá mutácia v pozícii 145 (A je zamenené za G, je to vyznačené hrubo), takže výsledný konštrukt má rozdielnu nukleotidovú sekvenciu od oligonukleotidu 1871-72, od ktorého bol odvodený.

Fc-EMP-EMP

DNA sekvencia kódujúca Fc oblasť ľudského IgG1 fúzovaného v správnom čítacom rámci s dimérom EPO mimetického peptidu bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie. Templáty pre PCR reakcie boli plazmidy z kmeňa #3688 a 3813, pozri skôr.

Fc časť molekuly bola pripravená pomocou PCR reakcie s kmeňom 3688DNA pomocou primérov 1216-52 a 1798-17, ktoré boli uvedené. Časť molekuly zodpovedajúcej EMP diméru bola získaná ako produkt druhej PCR reakcie s kmeňom 3813DNA pomocou primérov 1798-18, ktorý bol tiež uvedený a mal sekvenciu SEQ ID NO:418, uvedenú v nasledujúcom texte:

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

Oligonukleotidy 1798-17 a 1798-18 obsahovali prekrytie 61 nukleotidov, ktoré umožňuje týmto dvoma génom vytvoriť spolu fúzny produkt v správnom čítacom rámci, a to pomocou kombinácie spomínaných PCR produktov v tretej reakcii s použitím vonkajších primérov, 1216-52 a 1798-20.

Konečný PCR génový produkt (fúzny gén s úplnou dĺžkou) bol naštiepený reštrikčnými endonukleázami XbaI a BamHI, potom bol ligovaný do vektora pAMG21 a týmto produktom sa transformovali kompetentie bunky *E.coli* kmeňa 2596 tak, ako bolo opísané pre Fc-EMP. Klony boli skúmané na schopnosť produkovať rekombinantný proteínový produkt a poskytnúť tak génovú fúziu majúcu správnu nukleotidovú sekvenciu. Jeden z týchto klonov bol vybratý a označený Amgen kmeň #3822.

Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia výsledného fúzneho proteínu je označená SEQ ID NO: 21 a 22 je zobrazená na obrázku 16.

Charakterizácia Fc-EMP aktivity. Charakterizácia aktivity bola prevedená in vivo a to nasledovne:

Myši: Normálne samice BDF1, staré približne 10 až 12 týždňov.

Schéma odberov krvi: V skupine ošetrenej v deň 0 bolo desať myši, dve skupiny začínali 4. deň, v týchto skupinách bolo 20 myši na skupinu. V každom časovom bode bola odobratá krv 5 myšiam, myši boli podrobené krvácaniu minimálne trikrát za týždeň. Myši boli uspané pomocou izofluránu a odberom injekciou z orbitálnej dutiny sa získalo medzi 140 až 160 μ l krvi. Krv sa vyhodnotila na prístroji Technicon H1E krvnom analyzátore vybaveným programom na analýzu myšacej krvi. Merané parametre boli nasledujúce: WBC, RHC, HCT, HGB, PLT, NEUT, LYMPH.

Podanie preparátov: Myšiam bol prípravok podávaný buď subkutánne, a to pri jednorazovom podaní dávky, alebo pomocou mikroosmotického pumpy počas 7 dní pri kontinuálnom podávaní. Subkutánne injekcie boli aplikované v objeme 0,2 ml. Osmotické pumpy boli zavedené do podkožnej incízie vytvorenej v koži medzi lopatkami uspanej myši. Zlúčeniny boli riedené v PBS s 0,1 % BSA. Vo všetkých pokusoch bola jedna kontrolná skupina označená „nosič“, ktoré boli aplikovaný iba riediaci roztok. Koncentrácia testovaných látok v pumpe bola nastavená tak, že pri kalibrovanej prietokovej rýchlosti pumpa vydávala takú koncentráciu látky, aká bola indikovaná v grafoch.

Pokusy: -myšiam boli podávané rôzne Fc-konjugované EPO mimetické peptidy (EMP), a to ako v jednej dávke po 100 μ g/kg, tak kontinuálnym spôsobom, keď bol y Fc-EMP podávané myšiam počas 7 dní mikroosmotickou pumpou. Po uplynutí 7 dní pumpa nebola odpojená. Myši boli podrobené krvácaniu v priebehu 51 dní, keď HGB a HCT sa vrátili na pôvodnú úroveň.

Príklad 4: TNF- α inhibitory

Fc-TNF- α . inhibitory

DNA sekvencia kódujúca Fc oblasť ľudského IgG1 fúzovaného v čítacom rámci k monoméru peptidu TFN- α inhibítora bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie. Fc a 5 glycinov tvoriacich časť linkera boli generované v PCR reakcii s DNA pochádzajúcej z Fc-EMP fúzie kmeňa #3718 (pozri príklad 3)

s použitím popredného priméru 1216-52 a spätného priméru 2295-89 (SEQ ID NO: 369 a 1112). Nukleotidy kódujúce peptid TNF- aa.inhibítora boli získané pomocou PCR priméru 2295-89, ktoré sú uvedené v nasledujúcom texte:

1216-52 AAC ATA AGT ACC TGT AGG ATC G
2295-89 CCG CGG ATC CAT TAC GGA CCG TGA CCC AGA GAG GTG TTT TTG T
TGC GGC AGG AAG TCA CCA CCA CCT CCA CTT TTA CCC

5

Oligonukleotid 2295-89 prekrýva glycinový linker a Fc-časť templátu pomocou 22 nukleotidov, v PCR reakcii vznikajú dva gény, ktoré sú fúzané dohromady v správnom čítacom rámci.

Konečný PCR génový produkt (fúzny gén s úplnou dĺžkou) bol naštiepený reštrikčnými endonukleázami NdeI a BamHI, potom bol ligovaný do vektora pAMG21 a týmto produktom sa transformovali kompetentie bunky *E.coli* kmeňa 2596 tak, ako bolo opísané pre EMP-Fc v predchádzajúcom texte. Klony boli skúmané na schopnosť produkovať rekombinantný proteínový produkt a zachovať tak génovú fúziu majúcu správnu nukleotidovú sekvenciu. Jeden z týchto klonov bol vybratý a označený Amgen kmeň #4544.

Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia výsledného fúzneho proteínu je označená SEQ ID NO: 1055 a 1056 a sú zobrazené na obrázkoch 19A a 19B.

TNF- α . inhibítor - Fc

DNA sekvencia kódujúca peptid TNF- aa.inhibítora fúzaného do Fc oblasti ľudského IgG1 v správnom čítacom rámci bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie. Templáty pre PCR reakcie bol plazmid obsahujúci nepríbuzný peptid fúzaný cez linker zložený z piatich glycinov k Fc. Nukleotidy kódujúce peptid TNF- aa.inhibítora boli získané pomocou PCR popredného priméru 2295-88, s primérom 1200-54 slúžiacom ako spätný primér (SEQ ID NO: 1117 a 407). Sekvencie primérov sú uvedené v nasledujúcom texte:

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

1200-54 GTT ATT GCT CAG CCG TGG CA

25

Oligonukleotid 2295-88 prekrýva glycinový linker a Fc-časť templátu pomocou 24 nukleotidov, v PCR reakcii vznikajú dva gény, ktoré sú fúzané dohromady v správnom čítacom rámci.

Konečný PCR génový produkt (fúzny gén s úplnou dĺžkou) bol naštiepený reštrikčnými endonukleázami NdeI a BamHI, potom bol ligovaný do vektora pAMG21 a týmto produktom sa transformovali kompetentie bunky *E.coli* kmeňa 2596 tak, ako bolo opísané pre EMP-Fc v predchádzajúcom texte. Klony boli skúmané na schopnosť produkovať rekombinantný proteínový produkt a zachovať génovú fúziu majúcu správnu nukleotidovú sekvenciu. Jeden z týchto klonov bol vybratý a označený Amgen kmeň #4543.

Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia výsledného fúzneho proteínu je označená SEQ ID NO: 1057 a 1058 a sú zobrazené na obrázkoch 20A a 20B.

Expresia v *E.coli*

Kultúry každého z pAMG21-Fc- fúznych konštruktov v *E.coli* GM221 boli kultivované v Luria Broth médiu obsahujúcom 50 μ g/ml kanamycínu pri 37 °C. Indukcia produktu génu expresiou pod luxPR promótoru bolo dosiahnuté následným pridaním syntetického autoinduktora N-(3-oxohexanoyl)DL-homoserínlaktónu do kultúry, a to v konečnej koncentrácii 20 ng/ml a kultúry sa nechali inkubovať ďalšie 3 hodiny pri 37 °C. Po troch hodinách sa bakteriálne kultúry podrobili mikroskopickému preskúmaniu na prítomnosť inkluzívnych teliesok (inklúzií) a kultúry sa scentrifugovali. V indukovaných kultúrach sa preukázala prítomnosť refrakčných inkluzívnych teliesok, čo viedlo k záveru, že Fc-fúzie sa budú pravdepodobne vyskytovať prevažne v nerozpustnej frakcii *E.coli*. Bunkové pelety boli okamžite lyzované rozpustením peliet v Laemmliho vzorkovom pufrí obsahujúcom 10 % $\bullet$ -merkaptetoetanol a boli analyzované na SDS-PAGE. Na SDS-PAGE géli sa po farbení coomassie modrou objavil intenzívny pásik s požadovanou veľkosťou.

Purifikácia proteínov Fc - fúziou

Bunky sa homogenizujú nariadené vo vode (1/10) pomocou vysokotlakovej homogenizácie (2 behy pri 14 000 SI) a inklúzne telieska sa skoncentrujú sedimentáciou (4 200 RPM v j-6B po 1 hodinu). Inklúzie sa solubilizujú v 6M guanidínu, 50 mM Tris, 8 mM DTT, pH 8,7 počas 1 hodiny v pomere 1/10. Solubilizovaná zmes sa nareďi dvadsaťkrát v roztoku so zložením: 2M močovina, 50 mM Tris, 160 mM arginín, 3 mM cysteín, pH 8,5. Zmes sa nechá miešať cez noc v chlade a potom sa nakoncentruje asi 10-krát ultrafiltráciou. Vzniknutý roztok sa potom nareďi 3-krát roztokom so zložením 10 mM Tris, 1,5 M močovina, pH 9. Hodnota pH sa potom upraví kyselinou octovou na pH 5. Precipitát sa odstráni centrifugáciou a supernatant sa nanesie na stĺpec SP.-Sepharosy Fast Flow ekvilibrovaný 20 mM NaAc, 100 mM NaCl, pH 5 (nanáša sa 10 mg/ml proteínu, pri izbovej teplote). Proteín sa eluuje zo stĺpca gradientom s objemom 20 objemov stĺpca zloženého z rovnakého pufru s meniacou sa koncentráciou chloridu sodného v rozmedzí 100 mM NaCl až 500 mM NaCl. Roztok obsahujúci proteín získaný zo stĺpca sa nareďi 3-krát a nanesie sa na stĺpec SP-Sepharosy HP v 20 mM NaAc, 150 mM NaCl, pH 5 (nanáša sa 10 mg/ml; izbová teplota). Proteín sa eluuje zo stĺpca gradientom s objemom 20 objemov stĺpca zloženého z rovnakého pufru s meniacou sa koncentraciou chloridu sodného v rozmedzí 150 mM NaCl až 400 mM NaCl. Zbierajú sa vzorky zodpovedajúce vrcholu elúcie a filtrujú sa.

Charakterizácie aktivity Fc-TNF- α -inhibítora a TNF- α inhibítora-Fc

Väzba týchto fúzných proteínov k TNF- α bola charakterizovaná pomocou BIAcore metódy, ktorou nie je treba bližšie opisovať, pretože je odborníkom daného odboru známa.

Príklad 5: IL-1 antagonisty

Fc-IL-1 antagonista. DNA sekvencia kódujúca monomér peptidu IL-1 antagonistu fúzaného do Fc oblasti ľudského IgG1 v správnom čítacom rámci bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie. Fc a 5 glycinov tvoriacich časť linkera molekuly boli generované v PCR reakcii s DNA pochádzajúcej z Fc-EMP fúzie kmeňa #3718 (pozri príklad 3) s použitím popredného priméru 1216-52 a spätného priméru 2269-

-70 (SEQ ID NO: 369 a 1118). Nukleotidy kódujúce peptid IL-1 antagonistu boli získané pomocou PCR priméru 2269-70, ktoré sú uvedené v nasledujúcom texte:

```

1216-52      AAC ATA AGT ACC TGT AGG ATC G
2269-70      CCG CCG ATC CAT TAC AGC GGC AGA GCG TAC GGC TGC CAG TAA CCC
              GGG GTC CAT TCG AAA CCA CCA CCT CCA CCT TTA CCC

```

Oligonukleotid 2269-70 pokrýva glycinový linker a Fc-časť templátu pomocou 22 nukleotidov, v PCR reakcii vznikajú dva gény, ktoré sú fúzané dohromady v správnom čítacom rámci.

Konečný PCR génový produkt (fúzny gén s úplnou dĺžkou) bol naštiepený reštrikčnými endonukleázami NdeI a BamHI, potom bol ligovaný do vektora pAMG21 a týmto produktom sa transformovali kompetentie bunky *E.coli* kmeňa 2596 tak, ako bolo opísané pre EMP-Fc v predchádzajúcom texte. Klony boli skúmané na schopnosť produkovať rekombinantný proteínový produkt a zachovať génovú fúziu majúcu správnu nukleotidovú sekvenciu. Jeden z týchto klonov bol vybratý a označený Amgen kmeň #4506.

Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia výsledného fúzneho proteínu je označená SEQ ID NO: 1059 a 1060 a sú zobrazené na obrázkoch 21A a 21B.

IL-1 antagonista-Fc. DNA sekvencia kódujúca peptid IL-1 antagonistu fúzaného do Fc oblasti ľudského IgG1 vo správnom čítacom rámci bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie. Templátom pre PCR reakcie bol plazmid obsahujúci nepríbuzný peptid fúzaný cez linker zložený z piatich glycinov k Fc. Nukleotidy kódujúce peptid IL-1 antagonistu boli získané pomocou PCR popredného priméru 22 69-69 s primérom 1200-54 slúžiacom ako spätný primér (SEQ ID NO: 1119 a 407). Sekvencie primérov sú uvedené v nasledujúcom texte:

```

2269-69      GAA TAA CAT ATG TTC GAA TGG ACC CCG GGT TAC TGG CAG CCG TAC GCT
              CTG CCC CTG GGT GGA GGC GGT GGG GAC AAA ACT
1200-54      GTT ATT CTT CAG CCG TGG CA

```

Oligonukleotid 2269-69 pokrýva glycinový linker a Fc-časť templátu pomocou 24 nukleotidov, v PCR reakcii vznikajú dva gény, ktoré sú fúzané dohromady v správnom čítacom rámci. Konečný PCR génový produkt (fúzny gén s úplnou dĺžkou) bol naštiepený reštrikčnými endonukleázami NdeI a BamHI, potom bol

ligovaný do vektora pAMG21 a týmto produktom sa transformovali kompetentné bunky *E.coli* kmeňa 2596 tak, ako bolo opísané pre EMP-Fc v predchádzajúcom texte. Klony boli skúmané na schopnosť produkovať rekombinantný proteínový produkt a zachovať génovú fúziu majúcu správnu nukleotidovú sekvenciu. Jeden z týchto klonov bol vybraný a označený 7Amgen kmeň #4505.

- 5 Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia výsledného fúzneho proteínu je označená SEQ ID NO: 1061 a 1062 a sú zobrazené na obrázkoch 22A a 22B. Expresia a purifikácia boli prevedené spôsobom opísaným v predchádzajúcich príkladoch.

Charakterizácia aktivity peptidov Fc-IL-1 antagonista a IL-1 antagonista-Fc

- 10 Pomocou IGEN systému boli prevedené kompetitívne väzobné testy pre IL-1 receptor a IL-1bb, IL-1RA a sekvenciu Fc-konjugovaný IL-1 peptid. Reakcie obsahovali 0,4 nM biotín-IL-1R + 15 nM IL-1-TAG + 3 μM kompetitor + 20 μg/ml častíc potiahnutých streptavidinovým konjugátom, kde kompetitorom boli IL-1RA, Fc-IL-1 antagonista, IL-1 antagonista -Fc.

- 15 Kompetícia bola premeraná v rozsahu koncentrácií kompetitora od 3 μM do 1,5 pM. Výsledky sú znázornené v tabuľke C ďalej v texte:

Tabuľka C- Výsledky z IL-1 Receptor kompetitívnych väzobných testov

	Il-lpep-Fc	Fc-IL-lpep	IL-1 ra
KI	281,5	59,58	1,405
EC50	530,0	112,2	2,645
Intervaly 95% spoľahlivosti			
EC50	280,2 až 1002	54,75 až 229,8	1,149 až 6,086
KI	148,9 až 532,5	29,8 až 122,1	0,6106 až 3,233
Potvrdenie očakávania			
R ²	0,9790	0,9687	0,9602

20

Príklad 6: VEGF - antagonista

Fc -VBGF -antagonista. DNA sekvencia kódujúca Fc oblasti ľudského IgG1 fúzovaná správnym čítačom rámci k monoméru mimetického peptidu VEGF bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie. Templáty pre PCR reakciu bol plazmid pFc-A3 a syntetický gén pre VEGF mimetický peptid. Syntetický gén bol vytvorený pomocou prisadania nasledujúcich dvoch oligonukleotidových primérov (SEQ ID NO: 1110 a 1111), ktoré sú uvedené v nasledujúcom texte

25

```

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

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

- 30 Dva oligonukleotidy prisadáním tvoria nasledujúce duplexy, ktoré kódujú aminokyselinovú sekvenciu (SEQ ID NO: 1113 a 1114):

GTGGAACCGAACTGTGACATCCATGTTATGTGGGAATGGGAATGTTTTGAACGCTCTG
1 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----
CNACTTGGCTTGACACTGTAGGTACAAACACCCCTTACCCTTACAAAACCTTGCAGAC

V E P N C D I H V M W E W E C F E R L

Tieto duplexy sa amplifikovali pomocou PCR reakcie pomocou 2293-05 a 2293-06 ako popredných a spätných primérov (SEQ ID NO: 1122 a 1123).

- 5 Fc časť molekuly bola pripravená pomocou PCR reakcie s pFC-A3 s použitím primérov 2293-03 a 2293-04, ktoré majú sekvencie označené SEQ ID NO: 1120 a 1121. Fúzny gén s úplnou dĺžkou bol získaný z tretej PCR reakcie pomocou vonkajších primérov 2293-03 a 2293-06. Sekvencie týchto primérov je znázornená v ďalšom texte.

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

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

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

10 **2293-06 CCG CGG ATC CTC GAG TTA CAG ACG TTC AAA ACA TTC CCA**

Konečný PCR génový produkt (fúzny gén s úplnou dĺžkou) bol naštiepený reštrikčnými endonukleázami NdeI a BamHI, potom bol ligovaný do vektora pAMG21 a týmto produktom sa transformovali kompetentie bunky *E.coli* kmeňa 2596 tak, ako to bolo opísané pre EMP-Fc. Klony boli skúmané na schopnosť produkovať rekombinantný proteínový produkt a poskytnúť tak génovú fúziu majúcu správnu nukleotidovú sekvenciu. Jeden z týchto klonov bol vybratý a označený Amgen kmeň #4523.

Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia výsledného fúzneho proteínu je označená SEQ ID NO: 1063 a 1064 a je zobrazená na obrázkoch 23A a 23B.

20 VEGF antagonist-Fc

DNA sekvencia kódujúca monomér mimetického peptidu VEGF fúzaného do Fc oblasti ľudského IgG1 v správnom čítacom rámci bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie. Templáty pre PCR reakciu bol plazmid pFc-A3 a syntetický gén pre VEGF mimetický peptid opísaný skôr. Syntetický duplex bol amplifikovaný v PCR reakcii vytvorený pomocou 2293-07 a 2293-08 dopredného a spätného priméru (SEQ ID NO: 1124 a 1125), ktoré sú uvedené v nasledujúcom texte.

25 Fc časť molekuly bola pripravená pomocou PCR reakcie s pFc-A3 plazmidom s použitím dopredného a spätného priméru 2293-09 a 2293-10, ktoré majú sekvencie označené SEQ ID NO: 1126 a 1127. Fúzny gén s úplnou dĺžkou bol získaný z tretej PCR reakcie pomocou vonkajších primérov 2293-07 a 2293-10. Sekvencia týchto primérov je znázornená v ďalšom texte.

30 **2293-07 ATT TGA TTC TAG AAG GAG GAA TAA CAT ATG GTT GAA CCG A**
TGT GAC

2293-08 ACA TGT GTG AGT TTT GTC ACC ACC ACC ACC ACC CAG ACG T
AAA ACA TTC

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

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

Konečný PCR génový produkt (fúzny gén s úplnou dĺžkou) bol naštiepený reštrikčnými endonukleázami NdeI a BamHI, potom bol ligovaný do vektora pAMG21 a týmto produktom sa transformovali kompetentie bunky *E.coli* kmeňa 2596 tak, ako to bolo opísané pre EMP-Fc. Klony boli skúmané na schopnosť produkovať rekombinantný proteínový produkt a poskytnúť tak génovú fúziu majúcu správnu nukleotidovú sekvenciu. Jeden z týchto klonov bol vybratý a označený Amgen kmeň #4524.

Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia výsledného fúzneho proteínu je označená SEQ ID NO: 1065 a 1066 a je zobrazená na obrázkoch 24A a 24B. Expresia a purifikácia produktu bola prevedená spôsobom už skoršie opísaným v predchádzajúcich príkladoch.

Príklad 7: MMP inhibitory Fc-MMP inhibitor

DNA sekvencia pre Fc oblasť ľudského IgG1 fúzaná ku kódujúcej sekvencii pre monomér peptidu inhibítora MMP v správnom čítacom rámci bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie. Fc a 5 glycinov tvoriacich časť linkera molekuly boli generované v PCR reakcii s DNA pochádzajúcej fúzie z Fc-TNF- α inhibítora kmeňa #4544 (pozri príklad 4) s použitím dopredného priméru 1216-52 a spätného priméru 2308-67 (SEQ ID NO: 369 a 1115). Nukleotidy kódujúce peptid MMP inhibítora boli získané pomocou PCR priméru 2308-67, ktorý je uvedený v nasledujúcom texte:

1216-52 AAC ATA AGT ACC TGT AGG ATC G

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

Oligonukleotid 2308-67 prekrýva glycinový linker a Fc-časť templátu pomocou 22 nukleotidov, v PCR reakcii vznikajú dva gény, ktoré sú fúzané dohromady v správnom čítacom rámci.

Konečný PCR génový produkt (fúzny gén s úplnou dĺžkou) bol naštiepený reštrikčnými endonukleázami NdeI a BamHI, potom bol ligovaný do vektora pAMG21 a týmto produktom sa transformovali kompetentie bunky *E.coli* kmeňa 2596 tak, ako bolo opísané pre EMP-Fc v predchádzajúcom texte. Klony boli skúmané na schopnosť produkovať rekombinantný proteínový produkt a zachovať génovú fúziu majúcu správnu nukleotidovú sekvenciu. Jeden z týchto klonov bol vybratý a označený Amgen kmeň #4597.

Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia výsledného fúzneho proteínu je označená SEQ ID NO: 1067 a 1068 a je zobrazená na obrázkoch 25A a 25B. Expresia a purifikácia produktu bola prevedená spôsobom už skoršie opísaným v predchádzajúcich príkladoch.

MMP inhibitor-Fc

DNA sekvencia kódujúca peptid inhibítora MMP fúzaného do Fc oblasti ľudského IgG1 v správnom čítacom rámci bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie. Fc a 5 glycinov tvoriacich časť linkera molekuly boli generované v PCR reakcii s DNA pochádzajúcej fúzie z Fc-TNF- α inhibítora kmeňa #4543 (pozri príklad 4). Nukleotidy kódujúce peptid inhibítora MMP boli pripravené s použitím dopredného priméru 2308-66 a spätného priméru 1200-54 (SEQ ID NO: 1116 a 407). Sekvencie primérov sú uvedené v nasledujúcom texte:

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

1200-54 GTT ATT GCT CAG CGG TGG CA

Oligonukleotid 22 69-69 prekrýva glycinový linker a Fc-časť templátu pomocou 24 nukleotidov, v PCR reakcii vznikajú dva gény, ktoré sú fúzané dohromady v správnom čítacom rámci.

Konečný PCR génový produkt (fúzny gén s úplnou dĺžkou) bol naštiepený reštrikčnými endonukleázami NdeI a BamHI, potom bol ligovaný do vektora pAMG21 a týmto produktom sa transformovali kompetentie bunky *E.coli* kmeňa 2596 tak, ako bolo opísané pre EMP-Fc v predchádzajúcom texte. Klony boli skúmané na schopnosť produkovať rekombinantný proteínový produkt a zachovať génovú fúziu majúcu správnu nukleotidovú sekvenciu. Jeden z týchto klonov bol vybratý a označený Amgen kmeň #4598.

Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia výsledného fúzneho proteínu je označená SEQ ID NO: 10697 a 1070 a je zobrazená na obrázkoch 26A a 26B.

Vynález bol v predchádzajúcom texte detailne opísaný. Ale komukoľvek, kto je odborníkom v danom odbore, je zjavné, že možno urobiť veľa modifikácií a zmien, ani sa zmení podstata a myšlienka predkladaného vynálezu.

Zoznam skratiek

Skratky užívané v predchádzajúcom texte, sú definované v naslednom prehľade, pokiaľ to nebolo prevedené priamo v texte.

5	Ac	acetyl (používané na opis acetylovaných zvyškov)
	AcBpa	acetylovaný p-benzoyl-L-fenylalanín
	ADCC	od protilátky závislá bunková cytotoxicita
	Aib	aminoizomasľová kyselina
10	bA	beta-alanín
	Bpa	p-benzoyl-L-fenylalanín
	BrAc	brómacetyl BrCH ₂ C(O)
	BSA	hovädzie sérum albumín
	Bzl	benzyl
15	Cap	kaprilová kyselina
	CTL	cytotoxické T lymfocyty
	CTLA4	antigén 4 cytotoxických T lymfocytov
	DARC	Duffyho antigénny receptor krvnej skupiny
	DCC	dicyklohexylkarbodiimid
20	Dde	1-(4,4-dimetyl-2,6-dioxo-cyklohexylidin)etyl
	EMP	mimetický peptid erytropoietínu
	ESI-MS	elektrón-spray ionizačná hmotnostná spektrometria
	EPO	erytropoietín
	Fmoc	fluórenylmetoxykarbonyl
25	G-CSF	kolónie granulocytov stimulujúce faktor
	GH	rastový hormón
	HCT	hematokryt
	HGB	hemoglobín
	hGH	Ľudský rastový hormón
30	HOBt	1-hydroxybenzotriazol
	HPLC	kvapalinová vysokotlaková chromatografia
	IL	interleukín
	IL-R	interleukín receptor
	IL-1R	interleukín-1 receptor
35	IL-IRa	antagonista interleukínu-1 receptora
	Lau	kyselina laurová
	LPS	lipopolysacharid
	LYMPH	lymfocyty
	MALDI-MS	MALDI-hmotnostná spektrometria
40	Me	metyl
	Meo	metoxy
	MHC	hlavný histokompatibilný komplex
	MMP	intracelulárna metaloproteináza
	MMP1	inhibitor intracelulárnej metaloproteinázy
45	1-Nap	1-naftylalanín
	NEUT	nutrofil
	NGF	nervový rastový faktor
	Nie	norleucín
	NMP	N-metyl-2-pyrolidón
50	PAGE	polyakrylamidová elektroforéza
	PBS	fosfátom pufovaný fyziologický roztok
	Pbf	2,2,4,6,7-pentadimetylhydrobenzofurán-5-sulfonyl
	PCR	polymerázová reťazová reakcia
	Pec	pipekolinová kyselina
55	PEG	polyetylén glykol
	pGlu	pyroglutámová kyselina
	Pic	pikolínová kyselina
	PLT	krvné doštičky
	pY	fosfotyrozín
60	RBC	červené krvinky

	RBS	ribozóm väzné miesto
	RT	izbová teplota (25 °C)
	Sar	sarkozín
	SDS	sódium dodecylsulfát
5	STK	serín-treonín kináza
	t-Boc	terc-butoxykarbonyl
	tBu	tercetyl
	TGF	tkanivový rastový faktor
	THF	týmusový rastový faktor
10	TK	tyrozínkináza
	TMP	mimetický peptid trombopoietínu
	TRAIL	TNF- príbuzný- apoptózu indukujúci faktor
	Trt	trityl
	UK	urokináza
15	UKR	urokinázový receptor
	VEGF	vaskulárny endoteliálny buncný rastový faktor
	VIP	vasoaktívny intestinálny peptid
	WBC	biele krvinky

20

ZOZNAM SEKVENCÍ

	<110> LIU, CHUAN-FA
	FEIGE, ULRICH
25	CHEETHAM, JANET
	BOONE, THOMAS CHARLES
	<120> MODIFIKOVANÉ PEPTIDY AKO TERAPEUTICKÉ LÁTKY
	<130> A-527
	<140> PCT/US 99/25044
30	<141> 1999-10-25
	<150> US 09/428,082
	<151> 1999-10-22
	<150> 60/105,371
	<151> 1998-10-23
35	<160> 1143
	<170> PatentIn Ver. 2.1
	<210> 1
	<211> 684
	<212> DNA
40	<213> EUDSKÁ
	<220>
	<221> CDS
	<222> (1)..(684)
	<400> 1

45

```

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

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

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

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

gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg   240

```

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr	65	70	75	80
tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat				288
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn				
	85	90	95	
ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc				336
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro				
	100	105	110	
atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag				384
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln				
	115	120	125	
gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc				432
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val				
	130	135	140	
agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg				480
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val				
	145	150	155	160
gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct				528
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro				
	165	170	175	
ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc				576
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr				
	180	185	190	
gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg				624
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val				
	195	200	205	
atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg				672
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu				
	210	215	220	
tct ccg ggt aaa				684
Ser Pro Gly Lys				
225				

$\langle 210 \rangle$ 2
 $\langle 211 \rangle$ 228
 $\langle 212 \rangle$ PRT
 $\langle 213 \rangle$ LUDSKÁ
 $\langle 400 \rangle$ 2

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

- <210> 3
 <211> 18
 5 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: PEGYLOVANÉHO PEPTIDU
 <400> 3

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

Arg Ala

<210> 4

<211> 18

5 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: PEGYLOVANÉHO PEPTIDU

<400> 4

10

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

Arg Ala

<210> 5

<211> 794

15 <212> DNA

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvence:Fc-TMP

<220>

20 <221> CDS

<222> (39)..(779)

<400> 5

tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacat atg gac aaa act cac aca 56

Met Asp Lys Thr His Thr

1

5

tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc 104

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

10

15

20

ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct 152

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

25

30

35

gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc 200

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

40

45

50

aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca 248

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

55

60

65

70

aag ccg ccg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc 296

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

75

80

85

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ggt ggt ggt atc gaa ggt ccg act ctg cgt cag tgg ctg gct gct cgt 776
Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg
          235          240          245

gct taatctcgag gatcc 794
Ala

```

<210> 6
 5 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <223> Opis umelej sekvencie: Fc-TMP
 <400> 6

10

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 1 5 10 15
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 20 25 30
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 35 40 45
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 50 55 60
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 65 70 75 80
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 85 90 95
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 100 105 110
 Ile Glu Lys Thr Ile-Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 115 120 125
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
 130 135 140
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 145 150 155 160
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 165 170 175
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 180 185 190
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 195 200 205
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 210 215 220
 Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg
 225 230 235 240
 Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
 245

<210> 7

5 <211> 861

<212> DNA

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: Fc-TMP-TMP

<220>

5 <221> CDS

<222> (39)..(842)

<400> 7

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

1

5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac 584
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 170 175 180
 ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg 632
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 185 190 195
 cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac 680
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 200 205 210
 aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa ggt gga 728
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly
 215 220 225 230
 ggt ggt ggt atc gaa ggt ccg act ctg cgt cag tgg ctg gct gct cgt 776
 Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg
 235 240 245
 gct ggt ggt gga ggt ggc ggc gga ggt att gag ggc cca acc ctt cgc 824
 Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg
 250 255 260
 caa tgg ctt gca gca cgc gcataatctc gaggatccg 861
 Gln Trp Leu Ala Ala Arg
 265

<210> 8

5 <211> 268

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<223> Opis umelej sekvencie: Fc-TMP-TMP

<400> 8

10

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

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg
225 230 235 240

Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile
245 250 255

Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg
260 265

- 5 <210> 9
 <211> 855
 <212> DNA
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TMP-TMP-Fc
 10 <220>
 <221> CDS
 <222> (39)..(845)
 <400> 9

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

1															5				
ctg	cgt	cag	tgg	ctg	gct	gct	cgt	gct	ggc	ggt	ggt	ggc	gga	ggg	ggt	104			
Leu	Arg	Gln	Trp	Leu	Ala	Ala	Arg	Ala	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly				
		10						15					20						
ggc	att	gag	ggc	cca	acc	ctt	cgc	caa	tgg	ctt	gca	gca	cgc	gca	ggg	152			
Gly	Ile	Glu	Gly	Pro	Thr	Leu	Arg	Gln	Trp	Leu	Ala	Ala	Arg	Ala	Gly				
		25					30					35							
gga	ggc	ggt	ggg	gac	aaa	act	cac	aca	tgt	cca	cct	tgc	cca	gca	cct	200			
Gly	Gly	Gly	Gly	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro				
	40					45					50								
gaa	ctc	ctg	ggg	gga	ccg	tca	gtt	ttc	ctc	ttc	ccc	cca	aaa	ccc	aag	248			
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys				
	55				60				65						70				
gac	acc	ctc	atg	atc	tcc	cgg	acc	cct	gag	gtc	aca	tgc	gtg	gtg	gtg	296			
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val				
			75					80					85						
gac	gtg	agc	cac	gaa	gac	cct	gag	gtc	aag	ttc	aac	tgg	tac	gtg	gac	344			
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp				
		90					95					100							
ggc	gtg	gag	gtg	cat	aat	gcc	aag	aca	aag	ccg	cgg	gag	gag	cag	tac	392			
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr				
	105					110					115								
aac	agc	acg	tac	cgt	gtg	gtc	agc	gtc	ctc	acc	gtc	ctg	cac	cag	gac	440			
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp				
	120				125				130										
tgg	ctg	aat	ggc	aag	gag	tac	aag	tgc	aag	gtc	tcc	aac	aaa	gcc	ctc	488			
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu				
	135			140				145						150					
cca	gcc	ccc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc	aaa	ggg	cag	ccc	cga	536			
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg				
			155					160					165						
gaa	cca	cag	gtg	tac	acc	ctg	ccc	cca	tcc	cgg	gat	gag	ctg	acc	aag	584			
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys				
		170					175						180						
aac	cag	gtc	agc	ctg	acc	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc	ttc	tat	ccc	agc	gac	632			
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp				
		185					190						195						
atc	gcc	gtg	gag	tgg	gag	agc	aat	ggg	cag	ccg	gag	aac	aac	tac	aag	680			
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys				
	200						205						210						

```

acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc 728
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
215                220                225                230

aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca 776
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
                235                240                245

tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc 824
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
                250                255                260

ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatgatcc 855
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
265

```

<210> 10

<211> 269

5 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<223> Opis umelej sekvencie: TMP - TMP - Fc

<400> 10

```

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

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp
                20                25                30

Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
                35                40                45

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
                50                55                60

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
        65                70                75                80

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val-Lys
                85                90                95

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
                100                105                110

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
                115                120                125

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
                130                135                140

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
        145                150                155                160

```

10

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
165 170 175

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
180 185 190

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
195 200 205

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
210 215 220

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
225 230 235 240

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
245 250 255

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
260 265

<210> 11

<211> 789

5 <212> DNA

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie:TMP-Fc

<220>

10 <221> CDS

<222> (39)..(779)

<400> 11

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

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

act cac aca tgt cca cct tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg 152
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
25 30 35

tca gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc 200
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
40 45 50

cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac 248
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
55 60 65 70

cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat 296
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
75 80 85

```

gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg 344
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
          90                      95                      100

gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag 392
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
          105                      110                      115

tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa 440
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
          120                      125                      130

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

ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc 536
Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
          155                      160                      165

tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag 584
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
          170                      175                      180

agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg 632
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
          185                      190                      195

gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag 680
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
          200                      205                      210

agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag 728
Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
          215                      220                      225                      230

gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt 776
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
          235                      240                      245

aaa taatggatcc 789
Lys

```

- 5 <210> 12
 <211> 247
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <223> Opis umelej sekvencie: TMP-Fc
 <400> 12

Met Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 20 25 30
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 35 40 45
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 50 55 60
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 65 70 75 80
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 85 90 95
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 100 105 110
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 115 120 125
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 130 135 140
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
 145 150 155 160
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 165 170 175
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 180 185 190
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 195 200 205
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 210 215 220
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 225 230 235 240
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 245

<210> 13

5 <211> 14

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TMP

5 <400> 13

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

<210> 14

10 <211> 36

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TMP-TMP

15 <400> 14

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

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
 20 25 30

Ala Ala Arg Ala
 35

<210> 15

20 <211> 812

<212> DNA

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: Fc- EMP

25 <220>

<221> CDS

<222> (39)..(797)

<400> 15

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

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

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

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

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

30

aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc	296
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val	
75 80 85	
ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc	344
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys	
90 95 100	
aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc	392
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser	
105 110 115	
aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca	440
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro	
120 125 130	
tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc	488
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val	
135 140 145 150	
aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg	536
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly	
155 160 165	
cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac	584
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp	
170 175 180	
ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg	632
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp	
185 190 195	
cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac	680
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His	
200 205 210	
aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa ggt gga	728
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly	
215 220 225 230	
ggg ggt ggt gga ggt act tac tct tgc cac ttc ggc ccg ctg act tgg	776
Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp	
235 240 245	
gtt tgc aaa ccg cag ggt ggt taatctcgtg gatcc	812
Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly	
250	

<210> 16

<211> 253

5 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<223> Opis umelej sekvencie Fc - EMP

<400> 16

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His
 225 230 235 240

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

5 <210> 17
 <211> 807

<212> DNA.
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie
 <220>
 <221> CDS
 <222> (39)..(797)
 <400> 17

```

tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacat atg gga ggt act tac tct 56
                               Met Gly Gly Thr Tyr Ser
                               1           5

tgc cac ttc ggc ccg ctg act tgg gta tgt aag cca caa ggg ggt ggg 104
Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly
          10           15           20

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```

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

 atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag 532
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 185 190 195

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

 aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca 728
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 215 220 225 230

 tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc 776
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 235 240 245

 ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatggatcc 807
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 250

- <210> 18
 <211> 253
 5 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <223> Opis umeľej sekvencie: EMP-Fc
 <400> 18

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

 Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
 20 25 30

 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 35 40 45

 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 50 55 60

 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 65 70 75 80

 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 85 90 95

 Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 100 105 110

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 115 120 125

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 130 135 140

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

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 165 170 175

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 180 185 190

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

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 210 215 220

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 225 230 235 240

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 245 250

<210> 19

<211> 881

5 <212> DNA

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: EMP-EMP-Fc

<220>

10 <221> CDS

<222> (41)..(871)

<400> 19

tctagatttg agttttaact tttagaagga ggaataaaat atg gga ggt act tac 55
 Met Gly Gly Thr Tyr
 1 5

tct tgc cac ttc ggc cca ctg act tgg gtt tgc aaa ccg cag ggt ggc 103
 Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly
 10 15 20

ggc ggc ggc ggc ggt ggt acc tat tcc tgt cat ttt ggc ccg ctg acc 151
 Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr
 25 30 35

tgg gta tgt aag cca caa ggg ggt ggg gga ggc ggg ggg gac aaa act 199
 Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr
 40 45 50

cac aca tgt cca cct tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca	247
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser	
55 60 65	
gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg	295
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg	
70 75 80 85	
acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct	343
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro	
90 95 100	
gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc	391
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala	
105 110 115	
aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc	439
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val	
120 125 130	
agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac	487
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr	
135 140 145	
aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc	535
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr	
150 155 160 165	
atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg	583
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu	
170 175 180	
ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc	631
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys	
185 190 195	
ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc	679
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser	
200 205 210	
aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac	727
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp	
215 220 225	
tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc	775
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser	
230 235 240 245	
agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct	823
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala	
250 255 260	

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

taatggatcc 881

<210> 20

<211> 277

5 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<223> Opis umelej sekvencie: EMP-EMP-Fc

<400> 20

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

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

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

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

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

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 85 90 95

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 100 105 110

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 115 120 125

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 130 135 140

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 145 150 155 160

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 165 170 175

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 180 185 190

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 195 200 205

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 210 215 220

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
 225 230 235 240

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 245 250 255

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 260 265 270

Leu Ser Pro Gly Lys
 275

<210> 21

5 <211> 884

<212> DNA

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: Fc-EMP-EMP

10 <220>

<221> CDS

<222> (39)..(869)

<400> 21

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

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

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

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

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

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

ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc	344
Leu Thr Val Leu His-Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys	
90 95 100	
aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc	392
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser	
105 110 115	
aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg cct cca	440
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro	
120 125 130	
tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc	488
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val	
135 140 145 150	
aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg	536
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly	
155 160 165	
cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac	584
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp	
170 175 180	
ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg	632
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp	
185 190 195	
cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac	680
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His	
200 205 210	
aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa ggt gga	728
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly	
215 220 225 230	
ggt ggt ggc gga ggt act tac tct tgc cac ttc ggc cca ctg act tgg	776
Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp	
235 240 245	
gtt tgc aaa ccg cag ggt ggc ggc ggc ggc ggc ggt ggt acc tat tcc	824
Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser	
250 255 260	
tgt cat ttt ggc ccg ctg acc tgg gta tgt aag cca caa ggg ggt	869
Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly	
265 270 275	
taatctcgag gatcc	884

- <210> 22
 <211> 277
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 5 <223> Opis umelej sekvencie: Fc-EMP-EMP
 <400> 22

```

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
  1              5              10              15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
      20              25              30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
  35              40              45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
  50              55              60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
  65              70              75              80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
      85              90              95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
      100              105              110

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His
      225              230              235              240

```

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

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

Lys Pro Gln Gly Gly
 275

<210> 23

<211> 1545

5 <212> DNA

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie:pAMG216

<400> 23

10

```

cgtaacgtat gcatggtctc cccatgcgag agtagggaac tgccaggcat caaataaaac 60
gaaaggctca gtcgaaagac tgggcctttc gttttatctg ttgtttgtcg gtgaacgctc 120
tcctgagtag gacaaatccg ccgggagcgg atttgaacgt tgcgaagcaa cggcccgag 180
ggtggcgggc aggacgccc ccataaactg ccaggcatca aattaagcag aaggccatcc 240
tgacggatgg cctttttgcg tttctacaaa ctcttttgtt tatttttcta aatacattca 300
aatatggacg tcgtacttaa cttttaaagt atgggcaatc aattgctcct gttaaaattg 360
ctttagaaat actttggcag cggtttgttg tattgagttt catttgcgca ttggttaaat 420
ggaaagtgac cgtgcgctta ctacagccta atatttttga aatatcccaa gagctttttc 480
cttcgcatgc ccacgctaaa cattctttt ctcttttggg taaatcgttg tttgatttat 540
tatttgctat atttattttt cgataattat caactagaga aggaacaatt aatggtatgt 600
tcatacacgc atgtaaaaat aaactatcta tatagtgtc tttctctgaa tgtgcaaac 660
taagcattcc gaagccatta ttagcagtat gaataggga actaaacca gtgataagac 720
ctgatgattt cgcttcttta attacatttg gagattttt atttacagca ttgttttcaa 780
atatattcca attaatcggg gaatgatttg agttagaata atctactata ggatcatatt 840
ttattaaatt agcgtcatca taatattgcc tccattttt agggtaatta tccagaattg 900
aaatatcaga tttaaccata gaatgaggat aaatgatcgc gagtaataa tattcacaat 960
gtaccatttt agtcatatca gataagcatt gattaatatc attattgett ctacaggctt 1020
taattttatt aattattctg taagtgtcgt cggcatttat gtctttcata cccagtctct 1080
tatecttacc tattgtttgt cgcaagttt gcgtgttata tatcattaaa acggtaatat 1140
attgacattt gattctaata aattggattt ttgtcacact attatatcgc ttgaaataca 1200
attgtttaac ataagtacct gtaggacgt acaggtttac gcaagaaaat ggtttgttat 1260
agtcgattaa tcgatttgat tctagatttg ttttaactaa tttaaggagg aataacatat 1320
ggttaacgcg ttggaattcg agctcactag tgtcgacctg cagggtacca tggaagctta 1380
ctcgaggatc cgcggaaga agaagaagaa gaagaaagcc cgaaggaag ctgagttggc 1440
tgctgccacc gctgagcaat aactagcata accccttggg gcctctaaac gggctcttgag 1500
gggttttttg ctgaaaggag gaaccgctct tcacgctctt cacgc 1545

```

<210> 24

15 <211> 14

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu

20 <400> 24

SK 287037 B6

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

5 <210> 25
<211> 14
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
10 <400> 25

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

15 <210> 26
<211> 29
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
20 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
<220>
<223> V polohe 15, Xaa=a spojovacia sekvencia z 1 až 20 aminokyselín
<400> 26

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

30 <210> 27
<211> 29
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
35 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
<220>
<223> V polohe 15, Xaa= a spojovacia sekvencia z 1 až 20 aminokyselín
<400> 27

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

45 <210> 28
<211> 29
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
50 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
<220>
<223> V polohe 9 disulfidová väzba so zvyškom 24
<220>
<223> V polohe 24 disulfidová väzba so zvyškom 9
55 <400> 28

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala Xaa Ile
1 5 10 15
Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala
60 20 25

<210> 29
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <220>
 <223> Bromacetylová skupina v polohe 16 naviazaná na vedľajší reťazec
 <400> 29
 10
 Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Xaa Lys
 1 5 10 15
 Xaa Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
 20 25 30
 15
 <210> 30
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 20 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <220>
 <223> Polyetylénglykol v polohe 16 naviazaná na vedľajší reťazec
 <400> 30
 25
 Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Xaa Lys
 1 5 10 15
 Xaa Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
 20 25 30
 30
 <210> 31
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 35 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <220>
 <223> V polohe 9 je zvyšok 9 viazaný disulfidovou väzbou k oddelenej identickej sekvencii
 <400> 31
 40
 Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala Xaa Ile
 1 5 10 15
 Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
 20 25
 45
 <210> 32
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 50 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <220>
 <223> V polohe 24 je zvyšok 9 viazaný disulfidovou väzbou k oddelenej identickej sekvencii
 <400> 32
 55
 Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Xaa Ile
 1 5 10 15
 Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala
 20 25
 60

<210> 33
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 33

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

<210> 34
 <211> 6
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 34

20 Thr Leu Arg Glu Trp Leu
 1 5

<210> 35
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 35

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

35 <210> 36
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 40 <400> 36

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

45 <210> 37
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 37

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

55 <210> 38
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

SK 287037 B6

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
<400> 38

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

<210> 39

<211> 10

<212> PRT

10 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu

<400> 39

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

<210> 40

<211> 10

20 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu

<400> 40

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

<210> 41

30 <211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: INTEGRIN - väzbový peptid

35 <400> 41

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

40 <210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

45 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu

<400> 42

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

50 <210> 43

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu

<400> 43

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

<210> 44
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 44

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

<210> 45
 <211> 11
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 45

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

<210> 46
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 46

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

<210> 47
 35 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 40 <400> 47

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

45 <210> 48
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 48

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

55 <210> 49
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

SK 287037 B6

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
<400> 49

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

<210> 50

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: Fc-TMP

<400> 50

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

<210> 51

<211> 13

20 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: Fc-TMP

<400> 51

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

<210> 52

30 <211> 14

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu

35 <400> 52

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

40 <210> 53

<211> 14

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

45 <223> Opis umelej sekvencie: Fc-TMP

<400> 53

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

50 <210> 54

<211> 14

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: Fc-TMP

<400> 54

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

<210> 55
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 55

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

<210> 56
 <211> 10
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 56

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

<210> 57
 <211> 11
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 57

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

<210> 58
 35 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 40 <400> 58

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

45 <210> 59
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 59

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

55 <210> 60
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

SK 287037 B6

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
<400> 60

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

<210> 61

<211> 10

<212> PRT

10 <213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu

<400> 61

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

<210> 62

<211> 10

20 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu

<400> 62

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

<210> 63

30 <211> 10

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu

35 <400> 63

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

40 <210> 64

<211> 10

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

45 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu

<400> 64

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

50 <210> 65

<211> 14

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu

<400> 65

60 Cys Gly Thr Glu Gly Pro Thr Leu Ser Thr Trp Leu Asp Cys
1 5 10

<210> 66
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 66

Cys Glu Gln Asp Gly Pro Thr Leu Leu Glu Trp Leu Lys Cys
 10 1 5 10

<210> 67
 <211> 14
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 67

Cys Glu Leu Val Gly Pro Ser Leu Met Ser Trp Leu Thr Cys
 20 1 5 10

<210> 68
 <211> 14
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 68

Cys Leu Thr Gly Pro Phe Val Thr Gln Trp Leu Tyr Glu Cys
 30 1 5 10

<210> 69
 35 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 40 <400> 69

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

45 <210> 70
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 70

Cys Ala Asp Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Ile Ser Phe Cys
 1 5 10

55 <210> 71
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

SK 287037 B6

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
<400> 71

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

<210> 72

<211> 14

<212> PRT

10 <213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu

<400> 72

15 Cys Xaa Xaa Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Cys
1 5 10

<210> 73

<211> 14

20 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu

<400> 73

25 Cys Xaa Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Cys
1 5 10

<210> 74

30 <211> 15

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu

35 <400> 74

Cys Xaa Xaa Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Cys
1 5 10 15

40 <210> 75

<211> 16

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

45 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu

<400> 75

Gly Gly Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu His Gly Gly Phe Cys Gly Gly
1 5 10 15

50 <210> 76

<211> 18

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu

<400> 76

SK 287037 B6

Gly Gly Cys Ala Asp Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Ile Ser Phe Cys
 1 5 10 15
 Gly Gly

5 <210> 77
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>

10 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 77

Gly Asn Ala Asp Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Glu Gly Arg Arg
 1 5 10 15
 15 Pro Lys Asn

<210> 78
 <211> 19
 <212> PRT
 20 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 78

25 Leu Ala Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu His Gly Asn Gly
 1 5 10 15
 Arg Asp Thr

<210> 79
 30 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 35 <400> 79

His Gly Arg Val Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Lys Thr Gln Val Ala
 1 5 10 15
 Thr Lys Lys

40 <210> 80
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 45 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 80

Thr Ile Lys Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Lys Ser Arg Glu His
 50 1 5 10 15
 Thr Ser

<210> 81
 <211> 18
 55 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
 <400> 81

60

SK 287037 B6

Ile Ser Asp Gly Pro Thr Leu Lys Glu Trp Leu Ser Val Thr Arg Gly
1 5 10 15

Ala Ser

5 <210> 82
<211> 18
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>

10 <223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu
<400> 82

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

15 His Ser

<210> 83
<211> 14
<212> PRT
20 <213> Umelá sekvencia
<220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetického peptidu
<400> 83

25 Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro
1 5 10

<210> 84
<211> 28
30 <212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetického peptidu
<400> 84

35 Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro Tyr Xaa
1 5 10 15
Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro
20 25

40 <210> 85
<211> 29
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia

45 <220>
<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetického peptidu
<220>
<223> Spojovacia sekvencia z 1 až 20 aminokyselín v polohe 15
<400> 85

50 Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro Xaa Tyr
1 5 10 15
Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro
20 25

55 <210> 86
<211> 14
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
60 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetického peptidu

<220>

<223> V polohe 15 viazaný prostredníctvom epsilon aminoskupiny k lysilu, ktorej je viazaný k oddelenej identickej sekvencii cez alfa aminoskupinu tejto sekvencie

<400> 86

Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro
1 5 10

<210> 87

<211> 20

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetického peptidu

<400> 87

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

Pro Gln Gly Gly
20

<210> 88

<211> 20

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetického peptidu

<400> 88

Gly Gly Asp Tyr His Cys Arg Met Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

Pro Leu Gly Gly
20

<210> 89

<211> 20

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetického peptidu

<400> 89

Gly Gly Val Tyr Ala Cys Arc Met Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Ser
1 5 10 15

Pro Leu Gly Gly
20

<210> 90

<211> 20

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetického peptidu

<400> 90

Val Gly Asn Tyr Met Cys His Phe Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg
1 5 10 15

Pro Gly Gly Gly
20

<210> 91
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetického peptidu
 <400> 91

 Gly Gly Leu Tyr Leu Cys Arg Phe Gly Pro Val Thr Trp Asp Cys Gly
 10 1 5 10 15
 Tyr Lys Gly Gly
 20

 <210> 92
 15 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetického peptidu
 20 <400> 92

 Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
 1 5 10 15
 Pro Gln Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr
 25 20 25 30
 Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly
 35 40

 <210> 93
 30 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetického peptidu
 35 <220>
 <223> V polohe 21 Xaa=a spojovaica sekvencia z 1 až 20 aminokyselín
 <400> 93

 Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
 40 1 5 10 15
 Pro Gln Gly Gly Xaa Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu
 20 25 30
 Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly
 35 40
 45
 <210> 94
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 50 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetického peptidu
 <400> 94

 Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
 55 1 5 10 15
 Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys
 20

 <210> 95
 60 <211> 46

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu

5 <400> 95

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys

1 5 10 15
Pro Gln Gly Gly Ser Lys Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly

10 20 25 30
Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys
35 40 45

<210> 96

15 <211> 47

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetického peptidu

20 <220>

<223> V polohe 24 Xaa-a spojovacia sekvencia z 1 až 20 aminokyselín

<400> 96

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys

25 1 5 10 15
Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys Xaa Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe
20 25 30

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

30

<210> 97

<211> 22

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

35 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetického peptidu

<220>

<223> V polohe 22 viazaný prostredníctvom epsilon aminoskupiny k lysiln, ktorý je viazaný k oddelenej identickej sekvencii prostredníctvom alfa-aminoskupiny tejto sekvencie

40 <400> 97

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys

1 5 10 15
Pro Gln Gly Gly Ser Ser

45 20

<210> 98

<211> 23

<212> PRT

50 <213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetického peptidu

<220>

<223> Biotín v polohe 23 viazaný prostredníctvom spojovníka k bočnému reťazcu

55 <400> 98

Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys

1 5 10 15
Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys

60 20

SK 287037 B6

- <210> 99
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: G-CSF mimetického peptidu
- <220>
 <223> V polohe 4 disulfidovou väzbou viazaný zvyšok 4 oddelenej identickej sekvencie
 10 <400> 99
- Glu Glu Asp Cys Lys
 1 5
- 15 <210> 100
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 20 <223> Opis umelej sekvencie: G-CSF mimetického peptidu
 <220>
 <223> V polohe 4 Xaa je izoterický etylénový medzerník viazaný k oddelenej identickej sekvencii
 <400> 100
- 25 Glu Glu Asp Xaa Lys
 1 5
- <210> 101
 <211> 5
 30 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: G-CSF mimetického peptidu
 <220>
 35 <223> V polohe 1 Xaa znamená zvyšok pyroglutámovej kyseliny
 <223> V polohe 4 Xaa je izoterický etylénový medzerník viazaný k oddelenej identickej sekvencii
 <400> 101
- Xaa Glu Asp Xaa Lys
 40 1 5
- <210> 102
 <211> 5
 <212> PRT
 45 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetického peptidu
 <220>
 <223> V polohe 1 Xaa znamená zvyšok kyseliny pikolinovej
 50 <220>
 <223> V polohe Xaa je izotencický etylénový medzerník viazaný k oddelenej identickej sekvencii
 <400> 102
- Xaa Ser Asp Xaa Lys
 55 1 5
- <210> 103
 <211> 11
 <212> PRT
 60 <213> Umelá sekvencia

- <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetického peptidu
 <220>
 <223> V polohe 6 Xaa=a znamená spojovaciu sekvenciu z 1 až 20 aminokyslín
 5 <400> 103
- Glu Glu Asp Cys Lys Xaa Glu Glu Asp Cys Lys
 1 5 10
- 10 <210> 104
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
- 15 <223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetického peptidu
 <220>
 <223> V polohe 6 Xaa=a znamená spojovaciu sekvenciu z 1 až 20 aminokyslín
 <400> 104
- 20 Glu Glu Asp Xaa Lys Xaa Glu Glu Asp Xaa Lys
 1 5 10
- <210> 105
 <211> 6
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: Antivírusový (HBV) peptid
 <400> 105
- 30 Leu Leu Gly Arg Met Lys
 1 5
- <210> 106
 35 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista
 40 <400> 106
- Tyr Cys Phe Thr Ala Ser Glu Asn His Cys Tyr
 1 5 10
- 45 <210> 107
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
- 50 <223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista
 <400> 107
- Tyr Cys Phe Thr Asn Ser Glu Asn His Cys Tyr
 1 5 10
- 55 <210> 108
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista
<400> 108

5 Tyr Cys Phe Thr Arg Ser Glu Asn His Cys Tyr
1 5 10

<210> 109

<211> 9

<212> PRT

10 <213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista

<400> 109

15 Phe Cys Ala Ser Glu Asn His Cys Tyr
1 5

<210> 110

<211> 9

20 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista

<400> 110

25 Tyr Cys Ala Ser Glu Asn His Cys Tyr
1 5

<210> 111

30 <211> 9

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista

35 <400> 111

Phe Cys Asn Ser Glu Asn His Cys Tyr
1 5

40 <210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

45 <223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista

<400> 112

Phe Cys Asn Ser Glu Asn Arg Cys Tyr
1 5

50 <210> 113

<211> 10

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista

<400> 113

Phe Cys Asn Ser Val Glu Asn Arg Cys Tyr
 1 5 10
 <210> 114
 5 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista
 10 <400> 114
 Tyr Cys Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Cys Phe
 1 5 10
 15 <210> 115
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 20 <223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista
 <400> 115
 Phe Cys Val Ser Asn Asp Arg Cys Tyr
 1 5
 25 <210> 116
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 30 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista
 <400> 116
 Tyr Cys Arg Lys Glu Leu Gly Gln Val Cys Tyr
 35 1 5 10
 <210> 117
 <211> 9
 <212> PRT
 40 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista
 <400> 117
 45 Tyr Cys Lys Glu Pro Gly Gln Cys Tyr
 1 5
 <210> 118
 <211> 9
 50 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista
 <400> 118
 55 Tyr Cys Arg Lys Glu Met Gly Cys Tyr
 1 5
 <210> 119
 60 <211> 9

<212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista
 5 <400> 119

 Phe Cys Arg Lys Glu Met Gly Cys Tyr
 1 5

 10 <210> 120
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 15 <223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista
 <400> 120

 Tyr Cys Trp Ser Gln Asn Leu Cys Tyr
 1 5

 20 <210> 121
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 25 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista
 <400> 121

 Tyr Cys Glu Leu Ser Gln Tyr Leu Cys Tyr
 30 1 5 10

 <210> 122
 <211> 9
 <212> PRT
 35 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista
 <400> 122

 40 Tyr Cys Trp Ser Gln Asn Tyr Cys Tyr
 1 5

 <210> 123
 <211> 9
 45 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista
 <400> 123

 50 Tyr Cys Trp Ser Gln Tyr Leu Cys Tyr
 1 5

 <210> 124
 55 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TNF-peptidový antagonista
 60 <400> 124

SK 287037 B6

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Pro Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30
5 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35
<210> 125
<211> 15
10 <212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: CTLA4-mimetický peptid
<400> 125
15 Gly Phe Val Cys Ser Gly Ile Phe Ala Val Gly Val Gly Arg Cys
1 5 10 15
<210> 126
20 <211> 15
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: CTLA4-mimetický peptid
25 <400> 126
Ala Pro Gly Val Arg Leu Gly Cys Ala Val Leu Gly Arg Tyr Cys
1 5 10 15
30 <210> 127
<211> 27
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
35 <223> Opis umelej sekvencie: C3B antagonista
<400> 127
Ile Cys Val Val Gln Asp Trp Gly His His Arg Cys Thr Ala Gly His
1 5 10 15
40 Met Ala Asn Leu Thr Ser His Ala Ser Ala Ile
20 25
<210> 128
<211> 13
45 <212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: C3B peptidový antagonista
<400> 128
50 Ile Cys Val Val Gln Asp Trp Gly His His Arg Cys Thr
1 5 10
<210> 129
55 <211> 11
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: C3B peptidový antagonista
60 <400> 129

SK 287037 B6

Cys Val Val Gln Asp Trp Gly His His Ala Cys
1 5 10

<210> 130

<211> 6

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista

<400> 130

Thr Phe Ser Asp Leu Trp
1 5

<210> 131

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista

<400> 131

Gln Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro
1 5 10

<210> 132

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista

<400> 132

Gln Pro Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro
1 5 10

<210> 133

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista

<400> 133

Gln Glu Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro
1 5 10

<210> 134

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista

<400> 134

Gln Pro Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro
1 5 10

<210> 135

<211> 12

<212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista
 5 <400> 135

 Met Pro Arg Phe Met Asp Tyr Trp Glu Gly Leu Asn
 1 5 10

 10 <210> 136
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 15 <223> Opis umelej sekvencie: C3B antagonista
 <400> 136

 Val Gln Asn Phe Ile Asp Tyr Trp Thr Gln Gln Phe
 1 5 10

 20 <210> 137
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 25 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista
 <400> 137

 Thr Gly Pro Ala Phe Thr His Tyr Trp Ala Thr Phe
 30 1 5 10

 <210> 138
 <211> 15
 <212> PRT
 35 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista
 <400> 138

 40 Ile Asp Arg Ala Pro Thr Phe Arg Asp His Trp Phe Ala Leu Val
 1 5 10 15

 <210> 139
 <211> 15
 45 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista
 <400> 139

 50 Pro Arg Pro Ala Leu Val Phe Ala Asp Tyr Trp Glu Thr Leu Tyr
 1 5 10 15

 <210> 140
 55 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista
 60 <400> 140

SK 287037 B6

Pro Ala Phe Ser Arg Phe Trp Ser Asp Leu Ser Ala Gly Ala His
1 5 10 15

<210> 141

5 <211> 15

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista

10 <400> 141

Pro Ala Phe Ser Arg Phe Trp Ser Lys Leu Ser Ala Gly Ala His
1 5 10 15

15 <210> 142

<211> 10

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

20 <223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista

<400> 142

Pro Xaa Phe Xaa Asp Tyr Trp Xaa Xaa Leu
1 5 10

25

<210> 143

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

30 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista

<400> 143

Gln Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro
1 5 10

35

<210> 144

<211> 12

<212> PRT

40 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista

<400> 144

Gln Pro Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro
1 5 10

45

<210> 145

<211> 12

50 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista

<400> 145

55

Gln Glu Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro
1 5 10

<210> 146

60 <211> 12

<212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista
 5 <400> 146

Gln Pro Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pre
 1 5 10

10 <210> 147
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 15 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista selektínu
 <400> 147

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
 1 5 10

20 <210> 148
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 25 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista selektínu
 <400> 148

Asp Ile Thr Trp Asp Glu Leu Trp Lys Ile Met Asn
 30 1 5 10

<210> 149
 <211> 12
 <212> PRT
 35 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista selektínu
 <400> 149

40 Asp Tyr Thr Trp Phe Glu Leu Trp Asp Met Met Gln
 1 5 10

<210> 150
 <211> 12
 45 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista selektínu
 <400> 150

50 Gln Ile Thr Trp Ala Gln Leu Trp Asn Met Met Lys
 1 5 10

<210> 151
 <211> 12
 55 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista
 60 <400> 151

SK 287037 B6

Asp Met Thr Trp His Asp Leu Trp Thr Leu Met Ser
1 5 10

- 5 <210> 152
<211> 12
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
10 <223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista
<400> 152

Asp Tyr Ser Trp His Asp Leu Trp Glu Met Met Ser
1 5 10

- 15 <210> 153
<211> 12
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
20 <223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista
<400> 153

Glu Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Glu Val Met Asn
1 5 10

- 25 <210> 154
<211> 12
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
30 <220>
<223> Opis umelej sekvencie: MDM/HDM peptidový antagonista
<400> 154

His Val Ser Trp Glu Gln Leu Trp Asp Ile Met Asn
1 5 10

- 35 <210> 155
<211> 12
<212> PRT
40 <213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista selektínu
<400> 155

His Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Arg Ile Met Thr
1 5 10

- 45 <210> 156
<211> 13
50 <212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista selektínu
<400> 156

Arg Asn Met Ser Trp Leu Glu Leu Trp Glu His Met Lys
1 5 10

- 55 <210> 157
60 <211> 18

SK 287037 B6

<212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: selektín
 5 <400> 157

 Ala Glu Trp Thr Trp Asp Gln Leu Trp His Val Met Asn Pro Ala Glu
 1 5 10 15
 Ser Gln
 10
 <210> 158
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 15 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: selektín
 <400> 158

 His Arg Ala Glu Trp Leu Ala Leu Trp Glu Gln Met Ser Pro
 20 1 5 10

 <210> 159
 <211> 14
 <212> PRT
 25 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista selektínu
 <400> 159

 Lys Lys Glu Asp Trp Leu Ala Leu Trp Arg Ile Met Ser Val
 30 1 5 10

 <210> 160
 <211> 11
 35 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: selektín
 <400> 160
 40
 Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
 1 5 10

 <210> 161
 45 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: selektín
 50 <400> 161

 Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
 1 5 10

 55 <210> 162
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 60 <223> Opis umelej sekvencie: selektín

SK 287037 B6

<400> 162

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
1 5 10

<210> 163

<211> 12

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista selektínu

<400> 163

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
1 5 10

<210> 164

<211> 13

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista kalmodulínu

<400> 164

Ser Cys Val Lys Trp Gly Lys Lys Glu Phe Cys Gly Ser
1 5 10

<210> 165

<211> 12

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: kalmodulín

<400> 165

Ser Cys Trp Lys Tyr Trp Gly Lys Glu Cys Gly Ser
1 5 10

<210> 166

<211> 13

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista kalmodulínu

<400> 166

Ser Cys Tyr Glu Trp Gly Lys Leu Arg Trp Cys Gly Ser
1 5 10

<210> 167

<211> 13

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista kalmodulínu

<400> 167

Ser Cys Leu Arg Trp Gly Lys Trp Ser Asn Cys Gly Ser
1 5 10

<210> 168
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista kalmodulínu
 <400> 168

Ser Cys Trp Arg Trp Gly Lys Tyr Gln Ile Cys Gly Ser
 10 1 5 10

<210> 169
 <211> 13
 <212> PRT
 15 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista kalmodulínu
 <400> 169

20 Ser Cys Val Ser Trp Gly Ala Leu Lys Leu Cys Gly Ser
 1 5 10

<210> 170
 <211> 13
 25 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista kalmodulínu
 <400> 170

30 Ser Cys Ile Arg Trp Gly Gln Asn Thr Phe Cys Gly Ser
 1 5 10

<210> 171
 35 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista kalmodulínu
 40 <400> 171

Ser Cys Trp Gln Trp Gly Asn Leu Lys Ile Cys Gly Ser
 1 5 10

45 <210> 172
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista kalmodulínu
 <400> 172

Ser Cys Val Arg Trp Gly Gln Leu Ser Ile Cys Gly Ser
 1 5 10

55 <210> 173
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 60 <220>

SK 287037 B6

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista kalmodulínu
<400> 173

5 Leu Lys Lys Phe Asn Ala Arg Arg Lys Leu Lys Gly Ala Ile Leu Thr
1 5 10 15
Thr Met Leu Ala Lys
20

<210> 174

10 <211> 18

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: kalmodulín

15 <400> 174

Arg Arg Trp Lys Lys Asn Phe Ile Ala Val Ser Ala Ala Asn Arg Phe
1 5 10 15
Lys Lys

20

<210> 175

<211> 18

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

25 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: kalmodulín

<400> 175

Arg Lys Trp Gln Lys Thr Gly His Ala Val Arg Ala Ile Gly Arg Leu
1 5 10 15
Ser Ser

30

<210> 176

<211> 14

35 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista kalmodulínu

<400> 176

40

Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
1 5 10

<210> 177

45 <211> 18

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista kalmodulínu

50 <400> 177

Lys Ile Trp Ser Ile Leu Ala Pro Leu Gly Thr Thr Leu Val Lys Leu
1 5 10 15
Val Ala

55

<210> 178

<211> 14

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

60 <220>

SK 287037 B6

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista kalmodulínu
<400> 178

5 Leu Lys Lys Leu Leu Lys Leu Leu Lys Lys Leu Leu Lys Leu
1 5 10

<210> 179

<211> 18

<212> PRT

10 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista kalmodulínu

<400> 179

15 Leu Lys Trp Lys Lys Leu Leu Lys Leu Leu Lys Lys Leu Leu Lys Lys
1 5 10 15
Leu Leu

<210> 180

20 <211> 17

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista kalmodulínu

25 <400> 180

Ala Glu Trp Pro Ser Leu Thr Glu Ile Lys Thr Leu Ser His Phe Ser
1 5 10 15
Val

30 <210> 181

<211> 17

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

35 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista kalmodulínu

<400> 181

40 Ala Glu Trp Pro Ser Pro Thr Arg Val Ile Ser Thr Thr Tyr Phe Gly
1 5 10 15
Ser

<210> 182

<211> 17

45 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista kalmodulínu

<400> 182

50 Ala Glu Leu Ala His Trp Pro Pro Val Lys Thr Val Leu Arg Ser Phe
1 5 10 15
Thr

55 <210> 183

<211> 17

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

60 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista kalmodulínu

SK 287037 B6

<400> 183

Ala Glu Gly Ser Trp Leu Gln Leu Leu Asn Leu Met Lys Gln Met Asn
1 5 10 15

5 Asn

<210> 184

<211> 10

<212> PRT

10 <213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista kalmodulínu

<400> 184

15 Ala Glu Trp Pro Ser Leu Thr Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 185

<211> 27

20 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: vinkulin viažuci peptid

<400> 185

25 Ser Thr Gly Gly Phe Asp Asp Val Tyr Asp Trp Ala Arg Gly Val Ser
1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Thr Thr Leu Val Ala Thr Arg
20 25

30 <210> 186

<211> 27

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

35 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: vinkulin viažuci peptid

<400> 186

40 Ser Thr Gly Gly Phe Asp Asp Val Tyr Asp Trp Ala Arg Arg Val Ser
1 5 10 15

Ser Ala Leu Thr Thr Thr Leu Val Ala Thr Arg
20 25

<210> 187

45 <211> 30

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: vinkulin viažuci peptid

50 <400> 187

Ser Arg Gly Val Asn Phe Ser Glu Trp Leu Tyr Asp Met Ser Ala Ala
1 5 10 15

Met Lys Glu Ala Ser Asn Val Phe Pro Ser Arg Arg Ser Arg
20 25 30

55 <210> 188

<211> 30

<212> PRT

60 <213> Umelá sekvencia

SK 287037 B6

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: vinkulin viažuci peptid

<400> 188

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

10 <210> 189

<211> 31

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

15 <223> Opis umelej sekvencie: vinkulin viažuci peptid

<400> 189

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

<210> 190

<211> 31

25 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: vinkulin viažuci peptid

<400> 190

30

Ser Ser Thr Gly Trp Val Asp Leu Leu Gly Ala Leu Gln Arg Ala Ala
1 5 10 15
35 Asp Ala Thr Arg Thr Ser Ile Pro Pro Ser Leu Gln Asn Ser Arg
20 25 30

<210> 191

<211> 18

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

40 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: vinkulin viažuci peptid

<400> 191

45 Asp Val Tyr Thr Lys Lys Glu Leu Ile Glu Cys Ala Arg Arg Val Ser
1 5 10 15
Glu Lys

<210> 192

<211> 22

50 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: C4BP-viažuci peptid

<400> 192

55

Glu Lys Gly Ser Tyr Tyr Pro Gly Ser Gly Ile Ala Gln Phe His Ile
1 5 10 15
60 Asp Tyr Asn Asn Val Ser
20

SK 287037 B6

<210> 193
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: C4BP-viažuci peptid
 <400> 193

 Ser Gly Ile Ala Gln Phe His Ile Asp Tyr Asn Asn Val Ser Ser Ala
 10 1 5 10 15
 Glu Gly Trp His Val Asn
 20

 <210> 194
 15 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: C4BP-viažuci peptid
 20 <400> 194

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

 <210> 195
 <211> 14
 30 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: C4BP-viažuci peptid
 <400> 195
 35
 Ser Gly Ile Ala Gln Phe His Ile Asp Tyr Asn Asn Val Ser
 1 5 10

 <210> 196
 40 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: UKR peptidový antagonist
 45 <400> 196

 Ala Glu Pro Met Pro His Ser Leu Asn Phe Ser Gln Tyr Leu Trp Tyr
 1 5 10 15
 Thr
 50
 <210> 197
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 55 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: UKR peptidový antagonist
 <400> 197

 Ala Glu His Thr Tyr Ser Ser Leu Trp Asp Thr Tyr Ser Pro Leu Ala Phe
 60 1 5 10 15

<210> 198
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: vinkulin viažuci peptid
 <400> 198

Ala Glu Leu Asp Leu Trp Met Arg His Tyr Pro Leu Ser Phe Ser Asn
 10 1 5 10 15
 Arg

<210> 199
 <211> 17
 15 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: UKR peptidový antagonista
 <400> 199

20 Ala Glu Ser Ser Leu Trp Thr Arg Tyr Ala Trp Pro Ser Met Pro Ser
 1 5 10 15
 Tyr

25 <210> 200
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 30 <223> Opis umelej sekvencie: UKR peptidový antagonista
 <400> 200

Ala Glu Trp His Pro Gly Leu Ser Phe Gly Ser Tyr Leu Trp Ser Lys
 1 5 10 15
 35 Thr

<210> 201
 <211> 17
 <212> PRT
 40 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: UKR peptidový antagonista
 <400> 201

45 Ala Glu Pro Ala Leu Leu Asn Trp Ser Phe Phe Phe Asn Pro Gly Leu
 1 5 10 15
 His

50 <210> 202
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: UKR peptidový antagonista
 55 <400> 202

Ala Glu Trp Ser Phe Tyr Asn Leu His Leu Pro Glu Pro Gln Thr Ile
 1 5 10 15
 Phe

60

SK 287037 B6

<210> 203
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: UKR peptidový antagonista
 <400> 203

 Ala Glu Pro Leu Asp Leu Trp Ser Leu Tyr Ser Leu Pro Pro Leu Ala
 10 1 5 10 15
 Met

 <210> 204
 <211> 17
 15 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: UKR peptidový antagonista
 <400> 204
 20
 Ala Glu Pro Thr Leu Trp Gln Leu Tyr Gln Phe Pro Leu Arg Leu Ser
 1 5 10 15
 Gly

 25 <210> 205
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 30 <223> Opis umelej sekvencie: UKR peptidový antagonista
 <400> 205

 Ala Glu Ile Ser Phe Ser Glu Leu Met Trp Leu Arg Ser Thr Pro Ala
 1 5 10 15
 35 Phe

 <210> 206
 <211> 17
 <212> PRT
 40 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: UKR peptidový antagonista
 <400> 206

 45 Ala Glu Leu Ser Glu Ala Asp Leu Trp Thr Thr Trp Phe Gly Met Gly
 1 5 10 15
 Ser

 <210> 207
 50 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: UKR peptidový antagonista
 55 <400> 207

 Ala Glu Ser Ser Leu Trp Arg Ile Phe Ser Pro Ser Ala Leu Met Met
 1 5 10 15
 60 Ser

- <210> 208
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: UKR peptidový antagonista
 <400> 208
- Ala Glu Ser Leu Pro Thr Leu Thr Ser Ile Leu Trp Gly Lys Glu Ser
 10 1 5 10 15
 Val
- <210> 209
 <211> 17
 15 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: UKR peptidový antagonista
 <400> 209
- 20 Ala Glu Thr Leu Phe Met Asp Leu Trp His Asp Lys His He Leu Leu
 1 5 10 15
 Thr
- 25 <210> 210
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 30 <223> Opis umelej sekvencie: UKR antagonistický peptid
 <400> 210
- Ala Glu Ile Leu Asn Phe Pro Leu Trp His Glu Pro Leu Trp Ser Thr
 1 5 10 15
 35 Glu
- <210> 211
 <211> 17
 <212> PRT
 40 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: UKR peptidový antagonista
 <400> 211
- 45 Ala Glu Ser Gln Thr Gly Thr Leu Asn Thr Leu Phe Trp Asn Thr Leu
 1 5 10 15
 Arg
- <210> 212
 50 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 55 <220>
 <223> V polohe 1 Xaa znamená V, L, I, E, P, G, Y, M, T, alebo D
 <220>
 <223> V polohe 2 Xaa znamená Y, W alebo F
 <220>
 60 <223> V polohe 3 Xaa znamená E, F, V, W alebo Y
 <220>

SK 287037 B6

- <223> V polohe 5 Xaa znamená P alebo azetidin
<220>
<223> V polohe 7 Xaa znamená S, A, V alebo L
<220>
- 5 <223> V polohe 8, Xaa znamená M, F, V, R, Q, K, T, S, D, L, I alebo E
<220>
<223> V polohe 9, Xaa znamená E, L, W, V, H, I, G, A, D, L, Y, N, Q alebo P
<400> 212
- 10 Xaa Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5
- <210> 213 <211> 21 <212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
- 15 <220>
<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
<400> 213
- 20 Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20
- <210> 214
25 <211> 18
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
- 30 <400> 214
- Ser Trp Thr Asp Tyr Gly Tyr Trp Glh Pro Tyr Ala Leu Pro Ile Ser
1 5 10 15
Gly Leu
- 35 <210> 215
<211> 21
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
- 40 <220>
<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
<400> 215
- 45 Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20
- 50 <210> 216
<211> 21
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
- 55 <400> 216
- Glu Asn Thr Tyr Ser Pro Asn Trp Ala Asp Ser Met Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
60 20

<210> 217
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <400> 217

 Ser Val Gly Glu Asp His Asn Phe Trp Thr Ser Glu Tyr Trp Gln Pro
 10 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20

 <210> 218
 15 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 20 <400> 218

 Asp Gly Tyr Asp Arg Trp Arg Gln Ser Gly Glu Arg Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 25 20

 <210> 219
 <211> 11
 <212> PRT
 30 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <400> 219

 35 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr
 1 5 10

 <210> 220
 <211> 11
 40 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <400> 220

 45 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln His Tyr
 1 5 10

 <210> 221 <211> 11
 50 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <220>
 55 <223> V polohe 10 Xaa=azetidín
 <400> 221

 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10
 60

<210> 222
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <220>
 <223> V polohe 1 na N-konci prípadne acetylovaný
 <220>
 10 <223> V polohe 10 Xaa=azetidín
 <400> 222

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10

15 <210> 223
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 20 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <220>
 <223> V polohe 11 Xaa=azetidín
 <400> 223

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Pro Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10

25 <210> 224
 30 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 35 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa=azetidín
 <400> 224

Phe Ala Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10

40 <210> 225
 <211> 11
 <212> PRT
 45 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa=azetidín
 50 <400> 225

Phe Glu Trp Ala Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10

55 <210> 226
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 60 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

<220>

<223> V polohe 10 Xaa=azetidín

<400> 226

5 Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 227

<211> 11

10 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

<220>

15 <223> V polohe 10 Xaa=azetidín

<400> 227

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

20

<210> 228

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

25 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

<220>

<223> V polohe 1 na N-konci prípadne acetylovaný

<220>

30 <223> V polohe 10 Xaa=azetidín

<400> 228

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

35

<210> 229

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

40 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

<220>

<223> V polohe 6 produkt „MeGly”

<220>

45 <223> V polohe 10 Xaa=azetidín

<400> 229

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

50

<210> 230

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

<220>

<223> V polohe 6 Xaa=MeGly

<220>

60 <223> V polohe 10 Xaa=azetidín

<400> 230

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Trp Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10

<210> 231

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

<400> 231

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Pro Tyr
 1 5 10

<210> 232

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

<400> 232

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Trp Gln Pro Tyr
 1 5 10

<210> 233

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

<400> 233

Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Trp Gln Pro Tyr
 1 5 10

<210> 234

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

<220>

<223> V polohe 5 Xaa=kyselina pipekolínová

<220>

<223> V polohe 10 Xaa=azetidín

<400> 234

Phe Glu Trp Thr Xaa Val Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10

<210> 235

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

<220>

- <223> V polohe 5 Xaa=kyselina pipekolínová
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa=azetidín
 <400> 235
- 5 Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10
- <210> 236
 10 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 15 <220>
 <223> V polohe 6 Xaa=Aib
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa=azetidín
 <400> 236
- 20 Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10
- <210> 237
 25 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 30 <220>
 <223> V polohe 5 Xaa=MeGly
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa=azetidín
 <400> 237
- 35 Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10
- <210> 238
 40 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 45 <220>
 <223> V polohe 11 je na C-konci pridaná aminokyselina
 <400> 238
- Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr
 50 1 5 10
- <210> 239
 <211> 11
 <212> PRT
 55 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <220>
 <223> V polohe 11 je na C-konci pridaná aminokyselina
 60 <400> 239

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln His Tyr
1 5 10

<210> 240

5 <211> 11

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

10 <220>

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<220>

<223> V polohe 11 je na C-konci pridaná aminoskupina

<400> 240

15

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 241

20 <211> 11

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

25 <220>

<223> V polohe 1 na N-konci prípadne acetylovaný

<220>

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<220>

30 <223> V polohe 11 je na C-konci pridaná aminoskupina

<400> 241

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

35

<210> 242

<211> 11

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

40 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

<220>

<223> V polohe 8 Xaa znamená fosfotyrozylový zvyšok

<220>

45 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<220>

<223> V polohe 11 aminoskupina pridaná k C-koncu

<400> 242

50 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Xaa Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 243

<211> 11

55 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

<220>

60 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<220>

<223> V polohe 11 aminoskupina pridaná k C-koncu

<400> 243

5 Phe Ala Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 244

<211> 11

10 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

<220>

15 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<220>

<223> V polohe 11 aminoskupina pridaná k C-koncu

<400> 244

20 Phe Glu Trp Ala Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 245

<211> 11

25 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

<220>

30 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<220>

<223> V polohe 11 aminoskupina pridaná k C-koncu

<400> 245

35 Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 246

<211> 11

40 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

<220>

45 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<220>

<223> V polohe 11 aminoskupina pridaná k C-koncu

<400> 246

50 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 247

<211> 11

55 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

<220>

60 <223> V polohe 1 na N-konci acetylovaný

<220>

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<220>

<223> V polohe 11 aminoskupina pridaná k C-koncu

5 <400> 247

Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr

1

5

10

10 <210> 248

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

15 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

<220>

<223> V polohe 6 D aminokyselinový zvyšok

<220>

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

20 <220>

<223> V polohe 11 na C-konci pridaná aminoskupina

<400> 248

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Trp Tyr Gln Xaa Tyr

25 1

5

10

<210> 249

<211> 11

<212> PRT

30 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

<220>

<223> V polohe 6 Xaa znamená sarkozinový zvyšok

35 <220>

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<220>

<223> v polohe 11 na C-konci pridaná aminoskupina

<400> 249

40

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Trp Tyr Gln Xaa Tyr

1

5

10

<210> 250

45 <211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

50 <220>

<223> V polohe 11 na C-konci pridaná aminoskupina

<400> 250

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Pro Tyr

55 1

5

10

<150> 251

<211> 11

<212> PRT

60 <213> Umeľá sekvencia

- <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <220>
 <223> V polohe 11 na C-konci pridaná aminoskupina
 5 <400> 251
- Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Trp Gln Pro Tyr
 1 5 10
- 10 <210> 252
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 15 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <220>
 <223> V polohe 11 na C-konci pridaná aminoskupina
 <400> 252
- 20 Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Trp Gln Pro Tyr
 1 5 10
- <210> 253
 <211> 11
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <220>
 30 <223> V polohe 6 D aminokyselinový zvyšok
 <151>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <220>
 <223> V polohe 11 na C-konci pridaná aminoskupina
 35 <400> 253
- Phe Glu Trp Thr Pro Val Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10
- 40 <210> 254
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 45 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <220>
 <223> V polohe 5 Xaa znamená zvyšok pipekolinovej kyseliny
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 50 <220>
 <223> V polohe 11 na C-konci pridaná aminoskupina
 <400> 254
- Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 55 1 5 10
- <210> 255
 <211> 11
 <212> PRT
 60 <213> Umelá sekvencia

- <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <220>
 <223> V polohe 6 Xaa=kyselina pipekolínová
 5 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa=azetidín
 <400> 255
- Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 10 1 5 10
- <210> 256
 <211> 11
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <220>
 <223> V polohe 5 Xaa=MeGly
 20 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa=azetidín
 <400> 256
- Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 25 1 5 10
- <210> 257
 <211> 15
 <212> PRT
 30 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: integrin viažuci peptid
 <400> 257
- 35 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15
- <210> 258
 <211> 11
 40 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <220>
 45 <223> V polohe 1 Xaa znamená 1-naftylalanínový zvyšok
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <220>
 <223> V polohe 11 na C-konci pridaná aminoskupina
 50 <400> 258
- Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10
- 55 <210> 259
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 60 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista

- <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <220>
 <223> V polohe 11 na C-konci pridaná aminoskupina
 5 <400> 259
- Tyr Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10
- 10 <210> 260
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 15 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <220>
 <223> V polohe 11 na C-konci pridaná aminoskupina
 20 <400> 260
- Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10
- 25 <210> 261
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 30 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <220>
 <223> V polohe 6 D aminokyselinový zvyšok
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 35 <220>
 <223> V polohe 11 na C-konci pridaná aminoskupina
 <400> 261
- Phe Glu Trp Thr Pro Ser Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 40 1 5 10
- <210> 262
 <211> 11
 <212> PRT
 45 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <220>
 <223> V polohe 6 D aminokyselinový zvyšok
 50 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <220>
 <223> V polohe 11 na C-konci pridaná aminoskupina
 <400> 262
 55
- Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10
- 60 <210> 263
 <211> 4

<212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 5 <400> 263

 Thr Lys Pro Arg
 1

 10 <210> 264
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 15 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <400> 264

 Arg Lys Ser Ser Lys
 1 5
 20
 <210> 265
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 25 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <400> 265

 Arg Lys Gin Asp Lys
 30 1 5

 <210> 266
 <211> 6
 <212> PRT
 35 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <400> 266

 Asn Arg Lys Gin Asp Lys
 40 1 5

 <210> 267
 <211> 6
 45 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 <400> 267
 50
 Arg Lys Gln Asp Lys Arg
 1 5

 <210> 268
 55 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
 60 <400> 268

SK 287037 B6

Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe
1 5

<210> 269
5 <211> 6
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
10 <400> 269

Val Thr Lys Phe Tyr Phe
1 5

15 <210> 270
<211> 5
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
20 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
<400> 270

Val Thr Lys Phe Tyr
1 5

25 <210> 271
<211> 5
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
30 <220>
<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
<400> 271

Val Thr Asp Phe Tyr
35 1 5

<210> 272
<211> 17
<212> PRT
40 <213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 peptidový antagonista
<400> 272

45 Ser Gly Ser Gly Val Leu Lys Arg Pro Leu Pro Ile Leu Pro Val Thr
1 5 10 15
Arg

<210> 273
50 <211> 17
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový inhibítor preteázy MCA/MCP
55 <400> 273

Arg Trp Leu Ser Ser Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Leu Pro Pro Arg
1 5 10 15
Thr

60

SK 287037 B6

<210> 274
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový inhibítor preteázy MCA/MCP
 <400> 274

 Gly Ser Gly Ser Tyr Asp Thr Leu Ala Leu Pro Ser Leu Pro Leu His
 10 1 5 10 15
 Pro Met Ser Ser
 20

 <210> 275
 15 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový inhibítor preteázy MCA/MCP
 20 <400> 275

 Gly Ser Gly Ser Tyr Asp Thr Arg Ala Leu Pro Ser Leu Pro Leu His
 1 5 10 15
 Pro Met Ser Ser
 25 20

 <210> 276
 <211> 20
 <212> PRT
 30 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový inhibítor preteázy MCA/MCP
 <400> 276

 35 Gly Ser Gly Ser Ser Gly Val Thr Met Tyr Pro Lys Leu Pro Pro His
 1 5 10 15
 Trp Ser Met Ala
 20

 40 <210> 277
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 45 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový inhibítor preteázy MCA/MCP
 <400> 277

 Gly Ser Gly Ser Ser Gly Val Arg Met Tyr Pro Lys Leu Pro Pro His
 1 5 10 15
 50 Trp Ser Met Ala
 20

 <210> 278
 <211> 20
 55 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový inhibítor preteázy MCA/MCP
 <400> 278
 60

SK 287037 B6

Gly Ser Gly Ser Ser Ser Met Arg Met Val Pro Thr He Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ala Lys His Gly
 20

5
 <210> 279
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 10 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: ANTI-HBV peptid
 <400> 279

Leu Leu Gly Arg Met Lys
 15 1 5

<210> 280
 <211> 8
 <212> PRT
 20 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: ANTI-HBV peptid
 <400> 280

25 Ala Leu Leu Gly Arg Met Lys Gly
 1 5

<210> 281
 <211> 6
 30 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: ANTI-HBV peptid
 <400> 281

35 Leu Asp Pro Ala Phe Arg
 1 5

<210> 282
 40 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 45 <400> 282

Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro
 1 5

50 <210> 283
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 55 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 283

Arg Glu Leu Pro Pro Leu Pro
 1 5

60

<210> 284
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: MSH3 antagonista
 <400> 284

Ser Pro Leu Pro Pro Leu Pro
 10 1 5

<210> 285
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 285

Gly Pro Leu Pro Pro Leu Pro
 20 1 5

<210> 286
 <211> 7
 25 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 286

Arg Pro Leu Pro Ile Pro Pro
 30 1 5

<210> 287
 35 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: Antagonisty žirnych buniek/preteázovej inhibítor žirnej bunky
 40 <400> 287

Arg Pro Leu Pro Ile Pro Pro
 1 5

45 <210> 288
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 288

Arg Arg Leu Pro Pro Thr Pro
 1 5

55 <210> 289
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 60 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
<400> 289

5 Arg Gln Leu Pro Pro Thr Pro
 1 5

 <210> 290
 <211> 7
 <212> PRT
10 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 290

15 Arg Pro Leu Pro Ser Arg Pro
 1 5

 <210> 291
 <211> 7
20 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 291

25 Arg Pro Leu Pro Thr Arg Pro
 1 5

 <210> 292
30 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
35 <400> 292

 Ser Arg Leu Pro Pro Leu Pro
 1 5

40 <210> 293
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
45 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 293

 Arg Ala Leu Pro Ser Pro Pro
 1 5

50 <210> 294
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
55 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 294

60 Arg Arg Leu Pro Arg Thr Pro
 1 5

SK 287037 B6

<210> 295
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 295

 Arg Pro Val Pro Pro Ile Thr
 10 1 5

 <210> 296
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 296

 Ile Leu Ala Pro Pro Val Pro
 20 1 5

 <210> 297
 <211> 7
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 297
 30
 Arg Pro Leu Pro Met Leu Pro
 1 5

 <210> 298
 35 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 40 <400> 298

 Arg Pro Leu Pro Ile Leu Pro
 1 5

 <210> 299
 45 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 299

 Arg Pro Leu Pro Ser Leu Pro
 1 5
 55
 <210> 300
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
<400> 300

5 Arg Pro Leu Pro Ser Leu Pro
1 5

<210> 301

<211> 7

<212> PRT

10 <213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista

<400> 301

15 Arg Pro Leu Pro Met Ile Pro
1 5

<210> 302

<211> 7

20 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista

<400> 302

25 Arg Pro Leu Pro Leu Ile Pro
1 5

<210> 303

30 <211> 7

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista

35 <400> 303

Arg Pro Leu Pro Pro Thr Pro
1 5

40 <210> 304

<211> 7

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

45 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista

<400> 304

Arg Ser Leu Pro Pro Leu Pro
1 5

50 <210> 305

<211> 7

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista

<400> 305

60 Arg Pro Gln Pro Pro Pro Pro
1 5

<210> 306
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 306

 Arg Gln Leu Pro Ile Pro Pro
 10 1 5

 <210> 307
 <211> 12
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 307

 20 Xaa Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Xaa Pro
 1 5 10

 <210> 308
 <211> 12
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 308

 30 Xaa Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Ile Pro Xaa Xaa
 1 5 10

 <210> 309
 35 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 40 <400> 309

 Xaa Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Xaa Xaa
 1 5 10

 45 <210> 310
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 310

 Arg Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Xaa Pro
 1 5 10

 55 <210> 311
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 311

5 Arg Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Pro Pro
 1 5 10

<210> 312
 <211> 12
 <212> PRT
 10 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 312

15 Pro Pro Pro Tyr Pro Pro Pro Pro Ile Pro Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 313
 <211> 12
 20 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 313

25 Pro Pro Pro Tyr Pro Pro Pro Pro Val Pro Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 314
 30 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 35 <400> 314

Leu Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Xaa Xaa Pro
 1 5 10

40 <210> 315
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 45 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <220>
 <223> V polohe 1 Xaa znamená zvyšok alifatickej aminokyseliny
 <400> 315

50 Xaa Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Xaa Leu Pro
 1 5 10

<210> 316
 <211> 10
 55 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <220>
 60 <223> V polohe 4 Xaa znamená zvyšok aromatickej aminokyseliny

SK 287037 B6

- <220>
 <223> V polohe 9 Xaa znamená zvyšok alifatickej aminokyseliny
 <400> 316
- 5 Pro Pro Xaa Xaa Tyr Pro Pro Pro Xaa Pro
 1 5 10
- <210> 317
 <211> 11
 10 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <220>
- 15 <223> V polohe 1 Xaa znamená zvyšok zásaditej aminokyseliny
 <220>
 <223> V polohe 4 Xaa znamená zvyšok alifatickej aminokyseliny
 <400> 317
- 20 Xaa Pro Pro Xaa Pro Xaa Lys Pro Xaa Trp Leu
 1 5 10
- <210> 318
 <211> 11
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <220>
- 30 <223> V polohe 4 Xaa znamená zvyšok alifatickej aminokyseliny
 <220>
 <223> V polohe 6 Xaa znamená zvyšok alifatickej aminokyseliny
 <220>
 <223> V polohe 8 Xaa znamená zvyšok zásaditej aminokyseliny
 35 <400> 318
- Arg Pro Xaa Xaa Pro Xaa Arg Xaa Ser Xaa Pro
 1 5 10
- 40 <210> 319
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
- 45 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <400> 319
- Pro Pro Val Pro Pro Arg Pro Xaa Xaa Thr Leu
 1 5 10
- 50 <210> 320
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 55 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
 <220>
 <223> V polohách 1, 3 a 6, Xaa znamená zvyšok alifatickej aminokyseliny
 <400> 320
- 60

- Xaa Pro Xaa Leu Pro Xaa Lys
1 5
- 5 <210> 321
<211> 10
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista
10 <220>
<223> V polohe 1 Xaa znamená zvyšok zásaditej aminokyseliny
<220>
<223> V polohe 2 Xaa znamená zvyšok aromatickej aminokyseliny
<400> 321
- 15 Xaa Xaa Asp Xaa Pro Leu Pro Xaa Leu Pro
1 5 10
- 20 <210> 322
<211> 7
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: inhibitor agregácie krvných doštičiek
25 <400> 322
- Cys Xaa Xaa Arg Gly Asp Cys
1 5
- 30 <210> 323
<211> 7
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
- 35 <223> Opis umelej sekvencie: SRC antagonista
<400> 323
- Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro
1 5
- 40 <210> 324
<211> 6
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
45 <220>
<223> Opis umelej sekvencie: SRC antagonista
<400> 324
- Pro Pro Val Pro Pro Arg
50 1 5
- 55 <210> 325
<211> 11
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: protirakovinový peptid
<400> 325

SK 287037 B6

Xaa Phe Xaa Asp Xaa Trp Xaa Xaa Leu Xaa Xaa
1 5 10

<210> 326

<211> 20

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: pl6-mimetický peptid

<400> 326

Lys Ala Cys Arg Arg Leu Phe Gly Pro Val Asp Ser Glu Gln Leu Ser
1 5 10 15

Arg Asp Cys Asp

20

<210> 327

<211> 20

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: pl6-mimetický peptid

<400> 327

Arg Glu Arg Trp Asn Phe Asp Phe Val Thr Glu Thr Pro Leu Glu Gly
1 5 10 15

Asp Phe Ala Trp

20

<210> 328

<211> 20

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: pl6-mimetický peptid

<400> 328

Lys Arg Arg Gln Thr Ser Met Thr Asp Phe Tyr His Ser Lys Arg Arg
1 5 10 15

Leu Ile Phe Ser

20

<210> 329

<211> 20

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: SH3 antagonista

<400> 329

Thr Ser Met Thr Asp Phe Tyr His Ser Lys Arg Arg Leu Ile Phe Ser
1 5 10 15

Lys Arg Lys Pro

20

<210> 330

<211> 5

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

SK 287037 B6

<223> Opis umelej sekvencie: p16-mimetický peptid
<400> 330

5 Arg Arg Leu Ile Phe
1 5

<210> 331

<211> 36

<212> PRT

10 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: p16-mimetický peptid

<400> 331

15 Lys Arg Arg Gln Thr Ser Ala Thr Asp Phe Tyr His Ser Lys Arg Arg
1 5 10 15

Leu Ile Phe Ser Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met
20 25 30

20 Lys Trp Lys Lys
35

<210> 332

<211> 24

<212> PRT

25 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: p16-mimetický peptid

<400> 332

30 Lys Arg Arg Leu Ile Phe Ser Lys Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln
1 5 10 15

Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
20

35 <210> 333

<211> 8

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

40 <223> Opis umelej sekvencie: polyglycinový spojovník

<400> 333

Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Gly
1 5

45

<210> 334

<211> 8

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

50 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: polyglycinový spojovník

<400> 334

Gly Gly Gly Asn Gly Ser Gly Gly
1 5

55

<210> 335

<211> 8

<212> PRT

60 <213> Umeľá sekvencia

SK 287037 B6

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: polyglycinový spojovník

<400> 335

5 Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 336

<211> 5

10 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: FC PCR primér

<400> 336

15 Gly Pro Asn Gly Gly
1 5

<210> 337

20 <211> 42

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO-mimetická

25 <400> 337

Phe Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg. Gln Trp Leu
1 5 10 15
Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro
20 25 30
Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
35 40

<210> 338

35 <211> 42

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO-mimetická

40 <400> 338

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu
20 25 30
Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Phe
35 40

<210> 339

50 <211> 50

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO-mimetická

55 <400> 339

Phe Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro
1 5 10 15
Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
20 25 30

60

SK 287037 B6

Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln
35 40 45
Gly Gly
50
5
<210> 340
<211> 50
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
10 <220>
<223> Opis umelej sekvencie: TPO-mimetická
<400> 340
Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
15 1 5 10 15
Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe
20 20 25 30
Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly
35 40 45
20 Gly Phe
50
<210> 341
<211> 28
25 <212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: TPO-mimetické pepetidy
<400> 341
30 Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Ile Glu
1 5 10 15
Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
20 25
35 <210> 342
<211> 29
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
40 <220>
<223> Opis umelej sekvencie: TPO-mimetická
<400> 342
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Ile
45 1 5 10 15
Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
20 25
<210> 343
50 <211> 30
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: TPO-mimetická
55 <400> 343
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala
60 20 25 30

<210> 344
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO-mimetická
 <400> 344

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

 <210> 345
 15 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TPO-mimetická
 20 <400> 345

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

 <210> 346
 <211> 33
 <212> PRT
 30 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid
 <400> 476

 35 Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys
 1 5 10

 <210> 477
 <211> 16
 40 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid
 <400> 477

 45 Asp Arg Met Pro Cys Xrg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
 1 5 10 15

 <210> 478
 50 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid
 55 <400> 478

 Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
 1 5 10

60

<210> 479
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid
 <400> 479

Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
 10 1 5 10

<210> 480
 <211> 16
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid
 <400> 480

20 Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
 1 5 10 15

<210> 481
 <211> 15
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid
 <400> 481

30 Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys
 1 5 10 15

<210> 482
 35 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid
 40 <400> 482

Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys
 1 5 10

45 <210> 483
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid
 <400> 483

Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
 1 5 10 15

55 <210> 484
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

SK 287037 B6

<223> Opis umelej sekvencie: Fe-TMP
<400> 484

5 Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
1 5 10

<210> 485

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid

<400> 485

15 Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
1 5 10

<210> 486

<211> 17

20 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid

<400> 486

25 Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10 15
Lys

30 <210> 487

<211> 15

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

35 <223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid

<400> 487

Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys
1 5 10 15

40 <210> 488

<211> 13

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

45 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid

<400> 488

Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys
1 5 10

50 <210> 489

<211> 16

<212> PRT

55 <213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid

<400> 489

SK 287037 B6

Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10 15

5 <210> 490
<211> 14
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid
10 <400> 490

Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10

15 <210> 491
<211> 12
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
20 <223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid
<400> 491

Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10

25 <210> 492
<211> 17
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
30 <220>
<223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid
<400> 492

Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
35 1 5 10 15
Lys

40 <210> 493
<211> 15
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid
<400> 493

45 Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys
1 5 10 15

50 <210> 494
<211> 13
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid
55 <400> 494

Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys
1 5 10

60

SK 287037 B6

<210> 495
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid
 <400> 495

Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
 10 1 5 10 15

<210> 496
 <211> 14
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid
 <400> 496

20 Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
 1 5 10

<210> 497
 <211> 12
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: somatostatín/kortistatín-mimetický peptid
 <400> 497

30 Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
 1 5 10

<210> 498
 35 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: CAP37 mimetický/LPS spojovací peptid
 40 <400> 498

Asn Gln Gly Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe
 1 5 10 15
 Val Met Thr Ala Ala Ser Cys Phe Gln
 45 20 25

<210> 499
 <211> 20
 <212> PRT
 50 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: CAP37 mimetický/LPS spojovací peptid
 <400> 499

55 Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe Val Met Thr
 1 5 10 15
 Ala Ala Ser Cys
 20

SK 287037 B6

<210> 500
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: CAP37 mimetický/LPS spojovací peptid
 <400> 500

 Gly Thr Arg Cys Gln Val Ala Gly Trp Gly Ser Gln Arg Ser Gly Gly
 10 1 5 10 15
 Arg Leu Ser Arg Phe Pro Arg Phe Val Asn Val
 20 25

 <210> 501
 15 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VEGF-peptidový antagonista
 20 <400> 501

 Gly Glu Arg Trp Cys Phe Asp Gly Pro Arg Ala Trp Val Cys Gly Trp
 1 5 10 15
 Glu Ile
 25
 <210> 502
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 30 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VEGF-peptidový antagonista
 <400> 502

 Glu Glu Leu Trp Cys Phe Asp Gly Pro Arg Ala Trp Val Cys Gly Tyr
 35 1 5 10 15
 Val Lys

 <210> 503
 <211> 33
 40 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: antipatogenický peptid
 <400> 503
 45
 Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys
 1 5 10 15
 Thr Leu Leu Ser Ala Val Gly Ser Ala Leu Ser Ser Ser Gly Gly Gln
 20 25 30
 50 Gln

 <210> 504
 <211> 33
 <212> PRT
 55 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: antipatogenický peptid
 <220>
 <223> V polohách 7, 18 a 19, D aminokyselinový zvyšok
 60 <400> 504

SK 287037 B6

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys
1 5 10 15
Thr Leu Leu Ser Ala Val Gly Ser Ala Leu Ser Ser Ser Gly Gly Gln
20 25 30

5 Glu

<210> 505
<211> 22
<212> PRT
10 <213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: antipatogenický peptid
<220>
<223> V polohách 18 a 19 D aminokyselinový zvyšok
15 <400> 505

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys
1 5 10 15
Thr Leu Leu Ser Ala Val
20 20

20

<210> 506
<211> 22
<212> PRT
25 <213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
<220>
<223> V polohách 7, 18 a 19 D aminokyselinový zvyšok
30 <400> 506

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys
1 5 10 15
Thr Leu Leu Ser Ala Val
35 20

35

<210> 507
<211> 23
<212> PRT
40 <213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
<220>
<223> V polohách 8, 19 a 20 D aminokyselinový zvyšok
45 <400> 507

Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe
1 5 10 15
Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val
50 20

50

<210> 508
<211> 24
<212> PRT
55 <213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
<220>
<223> V polohách 9, 20 a 21 D aminokyselinový zvyšok
60 <400> 508

SK 287037 B6

Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu
 1 5 10 15
 Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val
 20

5

<210> 509
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia

10

<220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 <223> V polohách 9, 20 a 21 D aminokyselinový zvyšok
 <400> 509

15

Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu
 1 5 10 15
 Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val
 20

20

<210> 510
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia

25

<220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 <223> V polohe 7 D aminokyselinový zvyšok
 <400> 510

30

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser
 1 5 10

35

<210> 511
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 511

40

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
 1 5 10 15
 Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln
 20 25

45

<210> 512
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia

50

<220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 <223> V polohách 5, 8, 17 a 23 D aminokyselinový zvyšok
 <400> 512

55

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
 1 5 10 15
 Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln
 20 25

60

SK 287037 B6

<210> 513
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 <223> V polohách 5, 8, 17 a 23 D aminokyselinový zvyšok
 <400> 513
 10
 Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
 1 5 10 15
 Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln
 20 25
 15
 <210> 514
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 20 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 <223> V polohách 5, 8, 17 a 21 D aminokyselinový zvyšok
 <400> 514
 25
 Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu
 1 5 10 15
 Ile Ser Trp Ile Lys Arg
 20
 30
 <210> 515
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 35 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 <223> V polohách 2, 5, 14 a 18 D aminokyselinový zvyšok
 <400> 515
 40
 Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu Ile Ser Trp
 1 5 10 15
 Ile Lys Arg
 45
 <210> 516
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 <223> V polohách 3, 4, 8 a 10 D aminokyselinový zvyšok
 <400> 516
 55
 Lys Leu Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys
 1 5 10
 <210> 517
 <211> 12
 60 <212> PRT

- <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 5 <223> V polohách 3, 4, 8 a 10 D aminokyselinový zvyšok
 <400> 517
- Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys
 1 5 10
- 10 <210> 518
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 15 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 <223> V polohách 3, 4, 8 a 10 D aminokyselinový zvyšok
 <400> 518
- 20 Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys
 1 5 10
- <210> 519
 25 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 30 <400> 519
- Lys Lys Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Lys Lys
 1 5 10
- 35 <210> 520
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 40 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 520
- Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys
 1 5 10
- 45 <210> 521
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 50 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 521
- Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys
 55 1 5 10
- <210> 522
 <211> 6
 <212> PRT
 60 <213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 522

5 Lys Leu Leu Leu Leu Lys

1 5

<210> 523

<211> 8

10 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 523

15

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys

1 5

<210> 524

20 <211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

25 <400> 524

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys

1 5 10

30 <210> 525

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

35 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 525

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys

1 5 10

40

<210> 526

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

45 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 526

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Lcu Leu Lys

50 1 5 10

<210> 527

<211> 12

<212> PRT

55 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 527

SK 287037 B6

Lys Ala Ala Ala Lys Ala Ala Ala Lys Ala Ala Lys
1 5 10

<210> 528
5 <211> 12
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
10 <400> 528

Lys Val Val Val Lys Val Val Val Lys Val Val Lys
1 5 10

15 <210> 529
<211> 12
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
20 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
<400> 529

Lys Val Val Val Lys Val Lys Val Lys Val Val Lys
1 5 10

25 <210> 530
<211> 11
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
30 <220>
<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
<400> 530

Lys Val Val Val Lys Val Lys Val Lys Val Lys
1 5 10

35 <210> 531
<211> 12
<212> PRT
40 <213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
<400> 531

Lys Val Val Val Lys Val Lys Val Lys Val Val Lys
1 5 10

45 <210> 532
<211> 6
50 <212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
<400> 532

55 Lys Leu Ile Leu Lys Leu
1 5

60 <210> 533
<211> 6

<212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 5 <400> 533

 Lys Val Leu His Leu Leu
 1 5

 10 <210> 534
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 15 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 534

 Leu Lys Leu Arg Leu Leu
 1 5

 20 <210> 535
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 25 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 535

 Lys Pro Leu His Leu Leu
 30 1 5

 <210> 536
 <211> 8
 <212> PRT
 35 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 536

 40 Lys Leu Ile Leu Lys Leu Val Arg
 1 5

 <210> 537
 <211> 8
 45 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 537

 50 Lys Val Phe His Leu Leu His Leu
 1 5

 <210> 538
 55 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 60 <400> 538

His Lys Phe Arg Ile Leu Lys Leu
 1 5
 <210> 539
 5 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 10 <400> 539

 Lys Pro Phe His Ile Leu His Leu
 1 5
 15 <210> 540
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 20 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 540

 Lys Ile Ile Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Ile Lys
 1 5 10
 25 <210> 541
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 30 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 541

 Lys Ile Ile Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Ile Lys
 35 1 5 10
 <210> 542
 <211> 12
 <212> PRT
 40 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 542

 45 Lys Ile Ile Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Ile Lys
 1 5 10
 <210> 543
 <211> 12
 50 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 543
 55
 Lys Ile Pro Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Pro Lys
 1 5 10
 <210> 544
 60 <211> 12

<212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 5 <400> 544

 Lys Ile Pro Ile Lys Ile Lys Ile Val Lys
 1 5 10

 10 <210> 545
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 15 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 545

 Arg Ile Ile Ile Arg Ile Arg Ile Ile Arg
 1 5 10
 20 <210> 546
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 25 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 546

 Arg Ile Ile Ile Arg Ile Arg Ile Ile Arg
 30 1 5 10

 <210> 547
 <211> 12
 <212> PRT
 35 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 547

 Arg Ile Ile Ile Arg Ile Arg Ile Ile Arg
 40 1 5 10

 <210> 548
 <211> 12
 45 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 548

 50 Arg Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg
 1 5 10

 <210> 549
 55 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 60 <400> 549

Arg Ile Ile Val Arg Ile Arg Leu Arg Ile Ile Arg
 1 5 10
 <210> 550
 5 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 10 <400> 550

Arg Ile Gly Ile Arg Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg
 1 5 10
 15 <210> 551
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 20 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 551

Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg
 1 5 10
 25 <210> 552
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 30 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 552

Arg Ile Ala Val Lys Trp Arg Leu Arg Phe Ile Lys
 1 5 10
 35 <210> 553
 <211> 12
 <212> PRT
 40 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 553

Lys Ile Gly Trp Lys Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg
 1 5 10
 45 <210> 554
 <211> 12
 50 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 554
 55

Lys Lys Ile Gly Trp Leu Ile Ile Arg Val Arg Arg
 1 5 10
 60 <210> 555
 <211> 14

<212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 5 <400> 555

 Arg Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg
 1 5 10

 10 <210> 556
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 15 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 556

 Arg Ile Ile Val Arg Ile Arg Leu Arg Ile Ile Arg Val Arg
 1 5 10

 20 <210> 557
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 25 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 557

 Arg Ile Gly Ile Arg Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg Arg Val
 30 1 5 10

 <210> 558
 <211> 16
 <212> PRT
 35 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 558

 40 Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ala Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg
 1 5 10 15

 <210> 559
 <211> 16
 45 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 559

 50 Arg Ile Ile Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu
 1 5 10 15

 <210> 560
 55 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 60 <400> 560

SK 287037 B6

Lys Ile Gly Ile Lys Ala Arg Val Arg Ile Ile Arg Val Lys Ile Ile
1 5 10 15

5 <210> 561
<211> 16
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
10 <400> 561

Arg Ile Ile Val His Ile Arg Leu Arg Ile Ile His His Ile Arg Leu
1 5 10 15

15 <210> 562
<211> 16
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
20 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
<400> 562

His Ile Gly Ile Lys Ala His Val Arg Ile Ile Arg Val His Ile Ile
1 5 10 15

25 <210> 563
<211> 16
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
30 <220>
<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
<400> 563

Arg Ile Tyr Val Lys Ile His Leu Arg Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu
35 1 5 10 15

<210> 564
<211> 16
<212> PRT
40 <213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
<400> 564

Lys Ile Gly His Lys Ala Arg Val His Ile Ile Arg Tyr Lys Ile Ile
45 1 5 10 15

<210> 565
<211> 16
50 <212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
<400> 565

Arg Ile Tyr Val Lys Pro His Pro Arg Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu
55 1 5 10 15

<210> 566
60 <211> 16

<212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 5 <400> 566

Lys Pro Gly His Lys Ala Arg Pro His Ile Ile Arg Tyr Lys Ile Ile
 1 5 10 15

10 <210> 567
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 15 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 567

Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg
 1 5 10 15

20 Lys Ile Val
 <210> 568
 <211> 19
 <212> PRT
 25 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 568

30 Arg Ile Ile Val Lys He Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu
 1 5 10 15
 Ile Lys Lys
 <210> 569
 35 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 40 <400> 569

Lys Ile Gly Trp Lys Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg Val Lys Ile Gly
 1 5 10 15
 Arg Leu Arg
 45 <210> 570
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 50 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 570

Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg
 55 1 5 10 15
 Lys Ile Val Lys Val Lys Arg Ile Arg
 20 25

<210> 571
 60 <211> 26

<212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 5 <400> 571

Arg Phe Ala Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu
 1 5 10 15
 Ile Lys Lys Ile Arg Lys Arg Val Ile Lys
 10 20 25

<210> 572
 <211> 30
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 572

20 Lys Ala Gly Trp Lys Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg Val Lys Ile Gly
 1 5 10 15
 Arg Leu Arg Lys Ile Gly Trp Lys Lys Arg Val Arg Ile Lys
 20 25 30

25 <210> 573
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 30 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 573

Arg Ile Tyr Val Lys Pro His Pro Arg Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu
 1 5 10 15
 35

<210> 574
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 40 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 574

Lys Pro Gly His Lys Ala Arg Pro His Ile Ile Arg Tyr Lys Ile Ile
 45 1 5 10 15

<210> 575
 <211> 19
 <212> PRT
 50 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 575

55 Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg
 1 5 10 15
 Lys Ile Val

60 <210> 576
 <211> 19

<212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 5 <400> 576

Arg Ile Ile Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu
 1 5 10 15
 Ile Lys Lys

10 <210> 577
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 15 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 577

Arg Ile Tyr Val Ser Lys Ile Ser Ile Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu
 20 1 5 10 15

<210> 578
 <211> 19
 <212> PRT
 25 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 578

30 Lys Ile Val Ile Phe Thr Arg Ile Arg Leu Thr Ser Ile Arg Ile Arg
 1 5 10 15
 Ser Ile Val

<210> 579
 35 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 40 <400> 579

Lys Pro Ile His Lys Ala Arg Pro Thr Ile Ile Arg Tyr Lys Met Ile
 1 5 10 15

45 <210> 580
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 <223> V polohe 1 disulfidová väzba s polohou 26
 <220>
 <223> V polohe 26 disulfidová väzba s polohou 1
 55 <400> 580

Xaa Cys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro
 1 5 10 15
 Leu Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val Cys
 60 20 25

SK 287037 B6

<210> 581
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 581

 Cys Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro
 10 1 5 10 15
 Leu Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val Cys
 20 25

 <210> 582
 15 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 20 <400> 582

 Cys Lys Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser
 1 5 10 15
 Pro Leu Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val Cys
 25 20 25

 <210> 583
 <211> 17
 <212> PRT
 30 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 <223> V polohe 1 disulfidová väzba k polohe 17
 35 <220>
 <223> V polohe 17 disulfidová väzba k polohe 1
 <400> 583

 Xaa Cys Arg Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg
 40 1 5 10 15
 Cys

 <210> 584
 <211> 19
 45 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 50 <223> V polohe 1 disulfidová väzba k polohe 19
 <220>
 <223> V polohe 19 disulfidová väzba k polohe 1
 <400> 584

 55 Xaa Cys Lys Pro Gly His Lys Ala Arg Pro His Ile Ile Arg Tyr Lys
 1 5 10 15
 Ile Ile Cys

 <210> 585
 60 <211> 29

<212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 5 <220>
 <223> V polohe 1 disulfidová väzba k polohe 29
 <220>
 <223> V polohe 29 disulfidová väzba k polohe 1
 <400> 585
 10
 Xaa Cys Arg Phe Ala Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile
 1 5 10 15
 Arg Leu Ile Lys Lys Ile Arg Lys Arg Val Ile Lys Cys
 20 25
 15
 <210> 586
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 20 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 586
 Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys Cys
 25 1 5 10
 <210> 587
 <211> 12
 <212> PRT
 30 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 587
 35 Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys
 1 5 10
 <210> 588
 <211> 13
 40 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 588
 45 Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys Cys
 1 5 10
 <210> 589
 50 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 55 <400> 589
 Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys
 1 5 10

<210> 590
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 590

His Ser Asp Ala Val Phe Tyr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
 10 1 5 10 15
 Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 20 25

<210> 591
 15 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 20 <400> 591

Asn Leu Glu His Ser Asp Ala Val Phe Tyr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu
 1 5 10 15
 Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 25 20 25 30

<210> 592
 <211> 4
 <212> PRT
 30 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 <223> V polohe 1 Xaa chýba alebo znamená ala, val, ala-val, val-ala, L-lys, D-lys, ala-lys, val-lys, ala-val-
 35 -lys, val-ala-lys, alebo ornitínový zvyšok
 <220>
 <223> V polohe 2 Xaa znamená L-lys, D-lys alebo ornitínový zvyšok
 <220>
 <223> V polohe 3 Xaa znamená L-tyr, D-tyr, phe, trp alebo p-amino-fenylalanínový zvyšok
 40 <220>
 <223> V polohe 4 Xaa znamená zvyšok hydrofóbnej aminokyseliny (X5), X5-leu, X5-norleucyl, X5-D-ala,
 X5-asn-ser, X5-asn-ser-ile, X5-asn-ser-tyr, X5-asn-ser-ile-leu, X5-asn-ser-tyr-leu,
 <220>
 <223> alebo X5-asn-ser-tyr-leu-asn
 45 <400> 592

Xaa Xaa Xaa Xaa
 1

50 <210> 593
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 55 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 <223> V polohe 1 Xaa chýba alebo je hydrofóbny alifatický zvyšok (X5), X5-asn, tyr-X5, lys-X5, lyx-S5-
 -asn, lys-tyr-X5, lys-tyr-X5-as, lys -lys-tyr-X5, lys -lys-tyr-X5'-asn, val-lys-lys-tyr-X5,
 <220>
 60 <223> val-ala-lys-lys-tyr-X5-asn, alebo ala-val-lys-lys-tyr-X5-asn

<220>

<223> V polohe 3 Xaa znamená ile alebo tyr

<400> 593

5 Xaa Ser Xaa Leu Asn
1 5

<210> 594

<211> 7

10 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<220>

15 <223> V polohách 1 a 6 Xaa znamenajú aminokyseliny zvyšky viazané medzi reťazcami, v ktorých spojovacia skupina bočného reťazca je $(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n$, kde Z znamená -CONH-, -NHCO-, -S-S-, -S(CH₂)tCO-NH alebo -NH-CO(CH₂)tS-; m je 1 alebo 2

<220>

20 <223> keď Z je -NH-CO- alebo -NH-CO(CH₂) tS-; n je 1 alebo 2 keď Z je -NH-CO-, -S-S- alebo -NH-CO(CH₂)tS, alebo n je 2, 3 alebo 4, keď Z je -CONH- alebo -S(CH₂)tCO-NH-

<220>

<223> V polohe 5 Xaa znamená zvyšok hydrofóbnej alifatickej aminokyseliny

<220>

25 <223> V polohe 7 Xaa je kovalentná väzba alebo Asn, Ser, He, Tyr, Leu, Asn-Ser, Asn-Ser-Ile, Asn-Ser-Tyr, Asn-Ser-Ile-Leu, Asn-Ser-Tyr-Leu, Asn-Ser-Ile-Leu-Asn alebo Asn-Ser-Tyr-Leu-Asn

<400> 594

Xaa Lys Lys Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

30

<210> 595

<211> 4

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

35 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 595

Lys Lys Tyr Leu

40 1

<210> 596

<211> 5

<212> PRT

45 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 596

50 Asn Ser Ile Leu Asn
1 5

<210> 597

<211> 4

55 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 597

Lys Lys Tyr Leu
 1
 <210> 598
 5 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 10 <220>
 <223> V polohe 4 D aminokyselinový zvyšok
 <400> 598

 Lys Lys Tyr Ala
 15 1
 <210> 599
 <211> 6
 <212> PRT
 20 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 599

 25 Ala Val Lys Lys Tyr Leu
 1 5
 <210> 600
 <211> 5
 30 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 600
 35
 Asn Set Ile Leu Asn
 1 5
 <210> 601
 40 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 45 <400> 601

 Lys Lys Tyr Val
 1
 50 <210> 602
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 55 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 <223> V polohe 3 Xaa znamená zvyšok kyseliny laurovej
 <400> 602

Ser Ile Xaa Asn

1

<210> 603

5 <211> 5

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

10 <220>

<223> V polohe 5 Xaa znamená zvyšok norleucínu

<400> 603

Lys Lys Tyr Leu Xaa

15 1 5

<210> 604

<211> 5

<212> PRT

20 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 604

Asn Ser Tyr Leu Asn

25 1 5

<210> 605

<211> 5

30 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 605

Asn Ser Ile Tyr Asn

35 1 5

<210> 606

40 <211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

45 <400> 606

Lys Lys Tyr Leu Pro Pro Asn Ser Ile Leu Asn

1 5 10

<210> 607

<211> 5

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

55 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<220>

<223> V polohe 1 Xaa znamená zvyšok kyseliny laurovej

<400> 607

Xaa Lys Lys Tyr Leu
 1 5
 <210> 608
 5 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 10 <220>
 <223> V polohe 1 Xaa znamená zvyšok kyseliny kapronovej
 <400> 608
 Xaa Lys Lys Tyr Leu
 15 1 5
 <210> 609
 <211> 4
 <212> PRT
 20 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 <223> V polohe 4 Xaa znamená zvyšok norleucínu
 25 <400> 609
 Lys Lys Tyr Xaa
 1
 30 <210> 610
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 35 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 610
 Val Lys Lys Tyr Leu
 1 5
 40 <210> 611
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 45 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 611
 Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 50 1 5
 <210> 612
 <211> 7
 <212> PRT
 55 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 612

Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
1 5

5 <210> 613
<211> 5
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
10 <400> 613

Lys Lys Tyr Leu Asn
1 5

15 <210> 614
<211> 6
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
20 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
<400> 614

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser
1 5

25 <210> 615
<211> 7
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
30 <220>
<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
<400> 615

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
1 5

<210> 616
<211> 8
<212> PRT
40 <213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
<400> 616

45 Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
1 5

<210> 617
<211> 4
50 <212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
<400> 617

55 Lys Lys Tyr Leu
1

60 <210> 618
<211> 5

<212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 5 <400> 618

 Lys Lys Tyr Asp Ala
 1 5

 10 <210> 619
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 15 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 619

 Ala Val Lys Lys Tyr Leu
 1 5

 20 <210> 620
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 25 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 620

 Asn Ser Ile Leu Asn
 30 1 5

 <210> 621
 <211> 4
 <212> PRT
 35 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 621

 40 Lys Lys Tyr Val
 1

 <210> 622
 <211> 4
 45 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 50 <223> V polohe 3 Xaa znamená zvyšok kyseliny laurovej
 <400> 622

 Ser Ile Xaa Asn
 1

 55 <210> 623
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
<400>623

Asn Ser Tyr Leu Asn

5 1 5

<210> 624

<211> 5

<212> PRT

10 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 624

15 Asn Ser Ile Tyr Asn

1 5

<210> 625

<211> 5

20 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<220>

25 <223> V polohe 5 Xaa znamená zvyšok norleucínu

<400> 625

Lys Lys Tyr Leu Xaa

1 5

30

<210> 626

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

35 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 626

Lys Lys Tyr Leu Pro Pro Asn Ser Ile Leu Asn

40 1 5 10

<210> 627

<211> 4

<212> PRT

45 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 627

50 Lys Lys Tyr Leu

1

<210> 628

<211> 5

55 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 628

60

Lys Lys Tyr Asp Ala
 1 5
 <210> 629
 5 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 10 <400> 629
 Ala Val Lys Lys Tyr Leu
 1 5
 15 <210> 630
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 20 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 630
 Asn Ser Ile Leu Asn
 1 5
 25 <210> 631
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 30 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 631
 Lys Lys Tyr Val
 35 1
 <210> 632
 <211> 4
 <212> PRT
 40 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 <223> V polohe 3 Xaa znamená zvyšok kyseliny laurovej
 45 <400> 632
 Ser Ile Xaa Asn
 1
 50 <210> 633
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 55 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 633
 Leu Ala Lys Lys Tyr Leu
 1 5

<210> 634
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 634

Cys Ala Pro Lys Lys Tyr Leu
 10 1 5

<210> 635
 <211> 4
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 <223> V polohe 4 Xaa znamená zvyšok norleucínu
 20 <400> 635

Lys Lys Tyr Xaa
 1

25 <210> 636
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 30 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 636

Val Lys Lys Tyr Leu
 1 5
 35

<210> 637
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 40 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 637

Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 45 1 5

<210> 638
 <211> 7
 <212> PRT
 50 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 638

Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
 55 1 5

<210> 639
 <211> 5
 60 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <220>
 5 <223> V polohe 5 Xaa znamená zvyšok norleucínu
 <400> 639

Lys Lys Tyr Leu Xaa
 1 5

10 <210> 640
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 15 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 640

Lys Lys Tyr Leu Asn
 20 1 5

<210> 641
 <211> 6
 <212> PRT
 25 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 641

30 Lys Lys Tyr Leu Asn Ser
 1 5

<210> 642
 <211> 7
 35 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 642

40 Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile
 1 5

<210> 643
 45 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 50 <400> 643

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu
 1 5

55 <210> 644
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 60 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 644

Lys Lys. Lys Tyr Leu Asp
1 5

5

<210> 645

<211> 7

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

10

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<220>

<223> V polohách 1, 6 disulfidová priečna väzba

<400> 645

15

Xaa Cys Lys Lys Tyr Leu Cys
1 5

<210> 646

20

<211> 6

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

25

<220>

<223> V polohách 1, 6 priečne viazaný s S-CH₂-CO

<400> 646

Cys Lys Lys Tyr Leu Lys
1 5

30

<210> 647

<211> 4

<212> PRT

35

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<220>

<223> V polohe 4 D aminokyselinový zvyšok

40

<400> 647

Lys Lys Tyr Ala
1

45

<210> 648

<211> 8

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

50

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 648

Trp Trp Thr Asp Thr Gly Leu Trp
1 5

55

<210> 649

<211> 8

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

60

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
<400> 649

5 Trp Trp Thr Asp Asp Gly Leu Trp
1 5

<210> 650

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 650

15 Trp Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Trp Thr Ile
1 5 10

<210> 651

<211> 12

20 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 651

25 Phe Trp Gly Asn Asp Gly Ile Trp Leu Glu Ser Gly
1 5 10

<210> 652

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

35 <400> 652

Asp Trp Asp Gln Phe Gly Leu Trp Arg Gly Ala Ala
1 5 10

40 <210> 653

<211> 12

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

45 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 653

Arg Trp Asp Asp Asn Gly Leu Trp Val Val Val Leu
1 5 10

50 <210> 654

<211> 12

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 654

60 Ser Gly Met Trp Ser His Tyr Gly Ile Trp Met Gly
1 5 10

<210> 655
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 655

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

<210> 656
 <211> 12
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 656

20 Lys Leu Trp Ser Glu Gln Gly Ile Trp Met Gly Glu
 1 5 10

<210> 657
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 657

30 Cys Trp Ser Met His Gly Leu Trp Leu Cys
 1 5 10

<210> 658
 35 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 40 <400> 658

Gly Cys Trp Asp Asn Thr Gly Ile Trp Val Pro Cys
 1 5 10

45 <210> 659
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 659

Asp Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Tyr
 1 5 10

55 <210> 660
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
<400> 660

5 Ser Leu Trp Asp Glu Asn Gly Ala Trp Ile
1 5 10

<210> 661

<211> 10

<212> PRT

10 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 661

15 Lys Trp Asp Asp Arg Gly Leu Trp Met His
1 5 10

<210> 662

<211> 10

20 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 662

25 Gln Ala Trp Asn Glu Arg Gly Leu Trp Thr
1 5 10

<210> 663

30 <211> 10

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

35 <400> 663

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

<210> 664

<211> 9

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

45 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 664

Trp Asn Val His Gly Ile Trp Gln Glu
1 5

50 <210> 665

<211> 10

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid

<400> 665

60 Ser Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Glu
1 5 10

<210> 666
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 666

Asp Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Ala
 10 1 5 10

<210> 667
 <211> 10
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 667

20 Ser Trp Gly Arg Asp Gly Leu Trp Ile Glu
 1 5 10

<210> 668
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 668

30 Glu Trp Thr Asp Asn Gly Leu Trp Ala Leu
 1 5 10

<210> 669
 35 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 40 <400> 669

Ser Trp Asp Glu Lys Gly Leu Trp Ser Ala
 1 5 10

45 <210> 670
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: VIP mimetický peptid
 <400> 670

Ser Trp Asp Ser Ser Gly Leu Trp Met Asp
 1 5 10

55 <210> 671
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 671

5 Ser His Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln
 1 5 10

<210> 672

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 672

15 Thr Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Thr
 1 5 10

<210> 673

<211> 12

20 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 673

25 Arg Gly Asp Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser
 1 5 10

<210> 674

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

35 <400> 674

Val His Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr
1 5 10

40 <210> 675

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

45 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 675

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr
1 5 10

50 <210> 676

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 676

60 Ser Arg Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Ser
 1 5 10

<210> 677
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 677

 Asn Met Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Thr
 10 1 5 10

 <210> 678
 <211> 12
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 678

 Ser Val Val Phe Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr
 20 1 5 10

 <210> 679
 <211> 12
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 679
 30
 Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

 <210> 680
 35 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 40 <400> 680

 Thr Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Arg
 1 5 10

 45 <210> 681
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 681

 Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 1 5 10
 55
 <210> 682
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

SK 287037 B6

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 682

Ser Pro Val Phe Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Ile
1 5 10

<210> 683

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 683

Trp Ile Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser
1 5 10

<210> 684

<211> 12

20 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 684

Ser Leu Ile Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Met
1 5 10

<210> 685

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

35 <400> 685

Thr Arg Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 686

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

45 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 686

Arg Cys Asp Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr
1 5 10

50 <210> 687

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 687

Met Arg Val Phe Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Asn
1 5 10

60

<210> 688
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 688

Lys Ile Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr
 10 1 5 10

<210> 689
 <211> 12
 <212> PRT
 15 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 689

20 Arg His Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 1 5 10

<210> 690
 <211> 12
 25 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 690

30 Ala Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Glu Gln Ile
 1 5 10

<210> 691
 35 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 40 <400> 691

Ser Arg Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Ser
 1 5 10

45 <210> 692
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 692

Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu Glu
 1 5 10

55 <210> 693
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 60 <220>

SK 287037 B6

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 693

5 Gln Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 694

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 694

15 Asp Leu Arg Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Val
1 5 10

<210> 695

<211> 12

20 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 695

25 Glu Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Leu
1 5 10

<210> 696

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

35 <400> 696

Asp Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Trp
1 5 10

40 <210> 697

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

45 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 697

Asn Gly Asn Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Phe Gln Val
1 5 10

50 <210> 698

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 698

60 Glu Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Arg
1 5 10

<210> 699
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 699

Glu Leu Met Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Glu
 10 1 5 10

<210> 700
 <211> 12
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 700

20 Asn Leu Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Met Gln Asp
 1 5 10

<210> 701
 <211> 12
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 701

30 Gly Tyr Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 1 5 10

<210> 702
 35 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 40 <400> 702

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 1 5 10

45 <210> 703
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 703

Leu Ser Glu Gln Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 1 5 10

55 <210> 704
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 704

5 Gly Gly Gly Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 705

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 705

15 Val Gly Arg Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 706

<211> 12

20 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 706

25 Val His Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 707

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

35 <400> 707

Gln Ala Arg Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

40 <210> 708

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

45 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 708

Val His Val Tyr Trp Gin Pro Tyr Ser Val Gln Thr
1 5 10

50 <210> 709

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 709

60 Arg Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 710
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 710

 Thr Arg Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 10 1 5 10

 <210> 711
 <211> 12
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 711

 20 Gly Arg Ile Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 1 5 10

 <210> 712
 <211> 12
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 712
 30
 Gly Arg Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 1 5 10

 <210> 713
 35 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 40 <400> 713

 Ala Arg Thr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 1 5 10

 45 <210> 714
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 714

 Ala Arg Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Met
 1 5 10
 55
 <210> 715
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 715

5 Arg Leu Met Phe Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 716

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 716

15 Glu Ser Met Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 717

<211> 12

20 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 717

25 His Phe Gly Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val His Met
1 5 10

<210> 718

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

35 <400> 718

Ala Arg Phe Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

40 <210> 719

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

45 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 719

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Pro Ile Tyr
1 5 10

50 <210> 720

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 720

60 Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Tyr Gln Thr
1 5 10

<210> 721
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 721

 Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Pro Ile
 10 1 5 10

 <210> 722
 <211> 12
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 722

 Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ala
 20 1 5 10

 <210> 723
 <211> 12
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 723
 30
 Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Lys Gly Leu
 1 5 10

 <210> 724
 35 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 40 <400> 724

 Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Gln Gly Leu
 1 5 10

 45 <210> 725
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 725

 Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Met Pro Leu
 1 5 10
 55
 <210> 726
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 726

5 Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ala
1 5 10

<210> 727

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 727

15 Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Leu Gly Leu
1 5 10

<210> 728

<211> 12

20 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 728

25 Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Arg Glu Leu
1 5 10

<210> 729

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

35 <400> 729

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Arg Gln Pro
1 5 10

40 <210> 730

<211> 12

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

45 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 730

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Phe Val Gln Pro
1 5 10

50 <210> 731

<211> 12

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 731

60 Glu Tyr Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 732
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 732

Ile Pro Glu Tyx Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 10 1 5 10

<210> 733
 <211> 12
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 733

20 Ser Arg Ile Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

<210> 734
 <211> 12
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 734

30 Asp Pro Leu Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

35 <210> 735
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 40 <400> 735

Ser Arg Gln Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

45 <210> 736
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 736

Ile Arg Ser Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

55 <210> 737
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 737

5 Arg Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 738

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 738

15 Arg Leu Leu Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 739

<211> 12

20 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 739

25 Glu Tyr Arg Trp Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 740

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

35 <400> 740

Asp Ala Tyr Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

40 <210> 741

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

45 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 741

Trp Ser Gly Tyr Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

50 <210> 742

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 742

60 Asn Ile Glu Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 743
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 743

Thr Arg Asp Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 10 1 5 10

<210> 744
 <211> 12
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 744

20 Asp Ser Ser Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

<210> 745
 <211> 12
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 745

30 Ile Gly Asn Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

<210> 746
 35 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 40 <400> 746

Asn Leu Arg Trp Asp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

45 <210> 747
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 747

Leu Pro Glu Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

55 <210> 748
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 748

5 Asp Ser Tyr Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 749

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 749

15 Arg Ser Gln Tyr Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 750

<211> 12

20 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 750

25 Ala Arg Phe Trp Leu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 751

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

35 <400> 751

Asn Ser Tyr Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

40 <210> 752

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

45 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 752

Arg Phe Met Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

50 <210> 753

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 753

60 Ala His Leu Phe Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
1 5 10

<210> 754
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 754

Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 10 1 5

<210> 755
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 755

Tyr Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 20 1 5

<210> 756
 <211> 9
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 756

Tyr Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Leu
 30 1 5

<210> 757
 35 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 40 <400> 757

Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

45 <210> 758
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 758

Arg Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Thr Pro Leu
 1 5 10

55 <210> 759
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 759

5 Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Phe
 1 5 10

<210> 760

<211> 10

<212> PRT

10 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 760

15 Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Leu
 1 5 10

<210> 761

<211> 10

20 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 761

25 Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Met Pro Leu
 1 5 10

<210> 762

30 <211> 10

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

35 <400> 762

Ser Asn Met Gln Pro Tyr Gln Arg Leu Ser
 1 5 10

40 <210> 763

<211> 20

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

45 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 763

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Val Gly Leu Pro Ala Ala Glu
 1 5 10 15
 50 Thr Ala Cys Asn
 20

<210> 764

<211> 20

55 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 764

60

SK 287037 B6

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Met Thr Ile Thr Gly
1 5 10 15
Lys Val Thr Met
20

5

<210> 765
<211> 20
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia

10

<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 765

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ser His Xaa Xaa Val Pro Xaa
15 1 5 10 15
Gly Phe Pro Leu
20

20

<210> 766
<211> 20
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 766

25

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Tyr Gly Asn Pro Gln Trp Ala Ile
1 5 10 15
His Val Arg His
20

30

<210> 767
<211> 20
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 767

35

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Val Leu Leu Glu Leu Pro Glu Gly
40 1 5 10 15
Ala Val Arg Ala
20

45

<210> 768
<211> 20
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>

50

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 768

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Val Asp Tyr Val Trp Pro Ile Pro
1 5 10 15
Ile Ala Gln Val
20

55

<210> 769
<211> 11
<212> PRT

60

<213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 769
 5 Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Val Asp Gly Trp Arg
 1 5 10
 <210> 770
 10 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 15 <400> 770
 Arg Trp Glu Gln Pro Tyr Val Lys Asp Gly Trp Ser
 1 5 10
 20 <210> 771
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 25 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 771
 Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Trp Ala Arg
 1 5 10
 30 <210> 772
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 35 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 772
 Gly Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Arg Gly Leu
 40 1 5 10
 <210> 773
 <211> 12
 <212> PRT
 45 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 773
 50 Leu Phe Glu Gln Pro Tyr Ala Lys Ala Leu Gly Leu
 1 5 10
 <210> 774
 <211> 12
 55 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 774

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

<210> 775

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 775

Ala Trp Val Gln Pro Tyr Ala Thr Pro Leu Asp Glu
1 5 10

<210> 776

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 776

Met Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Ser Gln Pro Ala Glu
1 5 10

<210> 777

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 777

Gly Trp Thr Gln Pro Tyr Ser Gln Gln Gly Glu Val
1 5 10

<210> 778

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 778

Asp Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Ser Asp Glu
1 5 10

<210> 779

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 779

Pro Trp Ile Gln Pro Tyr Ala Arg Gly Phe Gly
1 5 10

<210> 780

<211> 12

<212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 5 <400> 780

 Arg Pro Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Val
 1 5 10

 10 <210> 781
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 15 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 781

 Thr Leu Ile Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ile
 1 5 10

 20 <210> 782
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 25 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 782

 Arg Phe Asp Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Asp Gln Thr
 30 1 5 10

 <210> 783
 <211> 12
 <212> PRT
 35 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 783

 Trp His Gln Phe Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 40 1 5 10

 <210> 784
 <211> 17
 45 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 784

 50 Glu Trp Asp Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr Leu Leu
 1 5 10 15
 Arg

 55 <210> 785
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 60 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

SK 287037 B6

<400> 785

Trp Glu Gln Asn Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Phe Ala
1 5 10 15

5 Asp

<210> 786

<211> 16

<212> PRT

10 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 786

15 Ser Asp Val Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Leu Glu Met
1 5 10 15

<210> 787

<211> 17

20 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 787

25 Tyr Tyr Asp Gly Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Val Met Pro
1 5 10 15

Ala

30 <210> 788

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

35 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 788

Ser Asp Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

40

<210> 789

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

45 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 789

Gln Arg Ile Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

50

<210> 790

<211> 12

<212> PRT

55 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 790

Ser Arg Ile Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10
 <210> 791
 5 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 10 <400> 791
 Arg Ser Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10
 15 <210> 792
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 20 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 792
 Thr Ile Ile Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10
 25 <210> 793
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 30 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 793
 Trp Glu Thr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 35 1 5 10
 <210> 794
 <211> 12
 <212> PRT
 40 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 794
 45 Ser Tyr Asp Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10
 <210> 795
 <211> 12
 50 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 795
 55 Ser Arg Ile Trp Cys Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10
 <210> 796
 60 <211> 12

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 796

Glu Ile Met Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1

5

10

<210> 797

<211> 12

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 797

Asp Tyr Val Trp Gln Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1

5

10

<210> 798

<211> 15

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 798

Met Asp Leu Leu Val Gln Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1

5

10

15

<210> 799

<211> 15

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 799

Gly Ser Lys Val Ile Leu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1

5

10

15

<210> 800

<211> 15

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 800

Arg Gln Gly Ala Asn Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1

5

10

15

<210> 801

<211> 15

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 801

SK 287037 B6

Gly Gly Gly Asp Glu Pro Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

5 <210> 802
<211> 15
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
10 <400> 802

Ser Gln Leu Glu Arg Thr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

15 <210> 803
<211> 15
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
20 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 803

Glu Thr Trp Val Arg Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

25 <210> 804
<211> 15
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
30 <220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 804

Lys Lys Gly Ser Thr Gln Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

35 <210> 805
<211> 15
<212> PRT
40 <213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 805

45 Leu Gln Ala Arg Met Asn Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 806
<211> 15
50 <212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 806

55 Glu Pro Arg Ser Gln Lys Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 807
60 <211> 15

<212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 5 <400> 807

 Val Lys Gln Lys Trp Arg Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15

 10 <210> 808
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 15 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 808

 Leu Arg Arg His Asp Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15

 20 <210> 809
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 25 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 809

 Arg Ser Thr Ala Ser Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 30 1 5 10 15

 <210> 810
 <211> 15
 <212> PRT
 35 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 810

 40 Glu Ser Lys Glu Asp Gln Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15

 <210> 811
 <211> 15
 45 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 811

 50 Glu Gly Ser Arg Glu Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15

 <210> 812
 55 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 60 <400> 812

SK 287037 B6

Glu Gly Ser Arg Glu Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

5 <210> 813
<211> 12
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

10 <400> 813

Val Ile Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

15 <210> 814
<211> 12
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>

20 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 814

Val Trp Tyr Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

25 <210> 815
<211> 12
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>

30 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 815

Ala Ser Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

35 <210> 816
<211> 12
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>

40 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 816

45 Phe Tyr Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

50 <210> 817
<211> 12
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>

55 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 817

Glu Gly Trp Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

60 <210> 818
<211> 12

<212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonist IL-1
 5 <400> 818

Trp Gly Glu Trp Leu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

10 <210> 819
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 15 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonist IL-1
 <400> 819

Asp Tyr Val Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

20 <210> 820
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 25 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonist IL-1
 <400> 820

Ala His Thr Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

30 <210> 821
 <211> 12
 <212> PRT
 35 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonist IL-1
 <400> 821

40 Phe Ile Glu Trp Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

<210> 822
 <211> 12
 45 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonist IL-1
 <400> 822

50 Trp Leu Ala Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

<210> 823
 55 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonist IL-1
 60 <400> 823

Val Met Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

5 <210> 824
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 10 <400> 824

Glu Arg Met Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

15 <210> 825
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 20 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 825

Asn Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

25 <210> 826
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 30 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 826

Trp Gly Asn Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

35 <210> 827
 <211> 12
 <212> PRT
 40 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 827

45 Thr Leu Tyr Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

50 <210> 828
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 828

55 Val Trp Arg Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

60 <210> 829
 <211> 11

<212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 5 <400> 829

Leu Leu Trp Thr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

10 <210> 830
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 15 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 830

Ser Arg Ile Trp Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

20 <210> 831
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 25 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 831

Ser Asp Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 30 1 5 10

<210> 832
 <211> 12
 <212> PRT
 35 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 832

40 Trp Gly Tyr Tyr Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

<210> 833
 <211> 12
 45 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 833

50 Thr Ser Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

<210> 834
 55 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 60 <400> 834

SK 287037 B6

Val His Pro Tyr Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

5 <210> 835
<211> 12
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
10 <400> 835

Glu His Ser Tyr Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

15 <210> 836
<211> 12
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
20 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 836

Xaa Xaa Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

25 <210> 837
<211> 12
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
30 <220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 837

Ala Gln Leu His Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

35 <210> 838
<211> 12
<212> PRT
40 <213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 838

45 Trp Ala Asn Trp Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 839
<211> 12
50 <212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 839

55 Ser Arg Leu Tyr Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

<210> 840
60 <211> 12

SK 287037 B6

<212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 5 <400> 840

 Gly Val Thr Phe Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

 10 <210> 841
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 15 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 841

 Ser Ile Val Trp Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10
 20
 <210> 842
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 25 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 842

 Ser Arg Asp Leu Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 30 1 5 10

 <210> 843
 <211> 17
 <212> PRT
 35 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 843

 40 His Trp Gly His Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Asp Asp Leu
 1 5 10 15
 Gly

 <210> 844
 45 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 50 <400> 844

 Ser Trp His Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Val Pro
 1 5 10 15
 Glu
 55
 <210> 845
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

SK 287037 B6

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 845

5 Trp Arg Asp Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Pro Glu Ser
1 5 10 15
Ala

<210> 846

<211> 17

10 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 846

15

Thr Trp Asp Ala Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Lys Trp Leu
1 5 10 15
Asp

20 <210> 847

<211> 17

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

25 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 847

Thr Pro Pro Trp Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Leu Asp
1 5 10 15

30 Pro

<210> 848

<211> 17

<212> PRT

35 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 848

40 Tyr Trp Ser Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Val His
1 5 10 15
Ser

<210> 849

45 <211> 10

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

50 <400> 849

Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Leu
1 5 10

55 <210> 850

<211> 10

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

60 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 850

Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

5

<210> 851

<211> 10

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

10

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 851

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

15

<210> 852

<211> 10

<212> PRT

20

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 852

Asn Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Lys Pro Leu
 1 5 10

25

<210> 853

<211> 10

30

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 853

35

Ala Phe Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

<210> 854

40

<211> 10

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

45

<400> 854

Phe Leu Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

50

<210> 855

<211> 10

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

55

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 855

Val Cys Lys Gln Pro Tyr Leu Glu Trp Cys
 1 5 10

60

<210> 856
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 856

Glu Thr Pro Phe Tnr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 10 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20

<210> 857
 15 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 20 <400> 857

Gln Gly Trp Leu Thr Trp Gln Asp Ser Val Asp Met Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 25 20

<210> 858
 <211> 21
 <212> PRT
 30 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 858

35 Phe Ser Glu Ala Gly Tyr Thr Trp Pro Glu Asn Thr Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20

40 <210> 859
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 45 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 859

Thr Glu Ser Pro Gly Gly Leu Asp Trp Ala Lys Ile Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 50 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20

<210> 850
 <211> 21
 55 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 860

SK 287037 B6

Asp Gly Tyr Asp Arg Trp Arg Gln Ser Gly Glu Arg Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20

5

<210> 861
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 10 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 861

Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
 15 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20

20

<210> 862
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 25 <400> 862

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

35

<210> 863
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 863

40 Met Asn Asp Gln Thr Ser Glu Val Ser Thr Phe Pro Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20

45

<210> 864
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 864

Ser Trp Ser Glu Ala Phe Glu Gln Pro Arg Asn Leu Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 55 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20

60

<210> 865
 <211> 21
 <212> PRT

SK 287037 B6

<213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 865
 5 Gln Tyr Ala Glu Pro Ser Ala Leu Asn Asp Trp Gly Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20
 10 <210> 866
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 15 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 866
 20 Asn Gly Asp Trp Ala Thr Ala Asp Trp Ser Asn Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20
 25 <210> 867
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 30 <400> 867
 Thr His Asp Glu His Ile Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15
 35 <210> 868
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 40 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 868
 Met Leu Glu Lys Thr Tyr Thr Thr Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 45 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20
 50 <210> 869
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 869
 55 Trp Ser Asp Pro Leu Thr Arg Asp Ala Asp Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr
 1 5 10 15
 Ala Leu Pro Leu
 20
 60

SK 287037 B6

<210> 870
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 870

 Ser Asp Ala Phe Thr Thr Gln Asp Ser Gln Ala Met Tyr Trp Gln Pro
 10 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20

 <210> 871
 15 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 20 <400> 871

 Gly Asp Asp Ala Ala Trp Arg Thr Asp Ser Leu Thr Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 25 20

 <210> 872
 <211> 21
 <212> PRT
 30 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 872

 35 Ala Ile Ile Arg Gln Leu Tyr Arg Trp Ser Glu Met Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20

 40 <210> 873
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 45 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 873

 Glu Asn Thr Tyr Ser Pro Asn Trp Ala Asp Ser Met Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 50 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20

 <210> 874
 <211> 21
 55 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 874

SK 287037 B6

Met Asn Asp Gln Thr Ser Glu Val Ser Thr Phe Pro Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

5
<210> 875
<211> 21
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
10 <220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 875

Ser Val Gly Glu Asp His Asn Phe Trp Thr Ser Glu Tyr Trp Gln Pro
15 1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

20
<210> 876
<211> 21
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
25 <400> 876

Gln Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
30 20

35
<210> 877
<211> 21
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 877

40 Glu Asn Pro Phe Thr Trp Gln Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
20

45
<210> 878
<211> 21
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
50 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 878

Val Thr Pro Phe Thr Trp Glu Asp Ser Asn Val Phe Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
55 Tyr Ala Leu Pro Leu
20

60
<210> 879
<211> 21
<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 879

5

Gln Ile Pro Phe Thr Trp Glu Gln Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20

10

<210> 880

<211> 21

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

15

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 880

20

Gln Ala Pro Leu Thr Trp Gln Glu Ser Ala Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20

25

<210> 881

<211> 21

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

30

<400> 881

Glu Pro Thr Phe Thr Trp Glu Glu Ser Lys Ala Thr Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu

35

20

<210> 882

<211> 21

<212> PRT

40

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 882

45

Thr Thr Thr Leu Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20

50

<210> 883

<211> 21

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

55

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 883

SK 287037 B6

Glu Ser Pro Leu Thr Trp Glu Glu Ser Ser Ala Leu Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20
 5
 <210> 884
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 10
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 884
 Glu Thr Pro Leu Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 15 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20
 20
 <210> 885
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 25 <400> 885
 Glu Ala Thr Phe Thr Trp Ala Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 30 20
 <210> 886
 <211> 21
 <212> PRT
 35 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 886
 40 Glu Ala Leu Phe Thr Trp Lys Glu Ser Thr Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20
 45 <210> 887
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 887
 Ser Thr Pro Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro Tyr
 1 5 10 15
 55 Ala Leu Pro Leu
 20
 <210> 888
 <211> 21
 60 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 888

5

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro

1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu

20

10

<210> 889

<211> 21

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

15

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 889

Lys Ala Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Gln Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro

20 1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu

20

<210> 890

25

<211> 21

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

30

<400> 890

Ser Thr Ser Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro

1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu

35

20

<210> 891

<211> 21

<212> PRT

40

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 891

Asp Ser Thr Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro

45 1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu

20

50

<210> 892

<211> 21

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

55

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 892

SK 287037 B6

Tyr Ile Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20
 5
 <210> 893
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 10 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 893
 Gln Thr Ala Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 15 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20
 <210> 894
 20 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 25 <400> 894
 Glu Thr Leu Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Thr Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 30 20
 <210> 895
 <211> 21
 <212> PRT
 35 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 895
 40 Val Ser Ser Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20
 45 <210> 896
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 896
 Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5
 55 <210> 897
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 60 <220>

- <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 1 Xaa je fosfotyrozylový zvyšok
 <220>
- 5 <223> V polohe 2 Xaa je 1-naftylalaninový zvyšok
 <220>
 <223> V polohe 6 Xaa je azetidínový zvyšok
 <400> 897
- 10 Xaa Xaa Pro Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10
- <210> 898
 <211> 21
- 15 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 898
- 20 Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20
- 25 <210> 899
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
- 30 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 899
- 35 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15
- <210> 900
 <211> 15
 <212> PRT
- 40 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
- 45 <400> 900
- Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15
- 50 <210> 901
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
- 55 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <400> 901

SK 287037 B6

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

<210> 902
5 <211> 21
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
10 <400> 902

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
Tyr Ala Leu Pro Leu
15 20

<210> 903
<211> 18
<212> PRT
20 <213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<220>
<223> V polohe 13 Xaa znamená azetidínový zvyšok
25 <400> 903

Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu
1 5 10 15
Pro Leu
30

<210> 904
<211> 16
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
35 <220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 904

Ala Asp Val Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Pro Val Thr Leu Trp Val
40 1 5 10 15

<210> 905
<211> 17
<212> PRT
45 <213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 905

Gly Asp Val Ala Glu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu Thr Ser
50 1 5 10 15
Leu

<210> 906
55 <211> 18
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
60 <400> 906

SK 287037 B6

Ser Trp Thr Asp Tyr Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Ile Ser
1 5 10 15

Gly Leu

- 5 <210> 907
<211> 8
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
10 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<220>
<223> V polohe 4 Xaa znamená zvyšok pyrolínu alebo azetidínu
<220>
<223> V polohe 6 Xaa znamená S, A, V alebo L
15 <400> 907

Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

- 20 <210> 908
<211> 8
<212> PRT
<213> Umelá sekvencia
<220>
25 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<220>
<223> V polohe 1 Xaa znamená Y, W alebo F
<220>
<223> V polohe 4 Xaa znamená zvyšok pyrolínu alebo azetidínu
30 <220>
<223> V polohe 6, Xaa znamená S, A, V alebo L
<400> 908

Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

- 35 <210> 909
<211> 8
<212> PRT
40 <213> Umelá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<220>
<223> V polohe 1 Xaa znamená Y, W alebo F
45 <220>
<223> V polohe 2 Xaa znamená E, F, V, W alebo Y
<220>
<223> V polohe 4 Xaa znamená zvyšok pyrolínu alebo azetidínu
<220>
50 <223> V polohe 6 Xaa znamená S, A, V alebo L
<220>
<223> V polohe 7 Xaa znamená M, F, V, R, Q, K, T, S, D, L, I alebo E
<220>
<223> V polohe 8 Xaa znamená E, L, W, V, H, I, G, A, D, L, Y, N, Q alebo P
55 <400> 909

Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

- 60 <210> 910

- <211> 9
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 5 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 1 Xaa znamená V, L, I, E, P, G, Y, M, T alebo D
 <220>
 <223> V polohe 2 Xaa znamená Y, W alebo F
 10 <220>
 <223> V polohe 3 Xaa znamená E, F, V, W alebo Y
 <220>
 <223> V polohe 5 Xaa znamená zvyšok prolínu alebo azetidínu
 <220>
 15 <223> V polohe 7 Xaa znamená S, A, V alebo L
 <220>
 <223> V polohe 8 Xaa znamená M, F, V, R, Q, K, T, S, D, L, I alebo E
 <220>
 <223> V polohe 9 Xaa znamená E, L, W, V, H, I, G, A, D, L, Y, N, Q alebo P
 20 <400> 910

Xaa Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa
 1 5

- 25 <210> 911
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 30 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 911

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15

- 35 <210> 912
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 40 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená zvyšok azetidínu
 <400> 912

- 45 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15

- <210> 913
 50 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 55 <400> 913

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15

- <210> 914
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená zvyšok azetidínu
 <400> 914
 10 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15
 <210> 915
 15 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 20 <400> 915
 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15
 25 <210> 916
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 30 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená zvyšok azetidínu
 <400> 916
 35 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15
 <210> 917
 <211> 21
 40 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 45 <223> V polohe 1 Xaa znamená A, D, E, F, G, K, Q, S, T, V alebo Y
 <220>
 <223> V polohe 2 Xaa znamená A, D, G, I, N, P, S, T, V alebo W
 <220>
 <223> V polohe 3 Xaa znamená A, D, G, L, N, P, S, T, W alebo Y
 50 <220>
 <223> V polohe 4 Xaa znamená A, D, E, F, L, N, R, V alebo Y
 <220>
 <223> V polohe 5 Xaa znamená A, D, E, Q, R, S alebo T
 <220>
 55 <223> V polohe 6 Xaa znamená H, I, L, P, S, T alebo W
 <220>
 <223> V polohe 7 Xaa znamená A, E, F, K, N, Q, R, S alebo Y
 <220>
 <223> V polohe 8 Xaa znamená D, E, F, Q, R, T alebo W
 60 <220>

- <223> V polohe 9 Xaa znamená A, D, P, S, T alebo W
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená A, D, G, K, N, Q, S alebo T
 <220>
 5 <223> V polohe 11 Xaa znamená A, E, L, P, S, T, V alebo Y
 <220>
 <223> V polohe 12 Xaa znamená V, L, I, E, P, G, Y, M, T alebo D
 <220>
 <223> V polohe 13 Xaa znamená Y, W alebo F
 10 <220>
 <223> V polohe 14 Xaa znamená E, F, V, W alebo Y
 <220>
 <223> V polohe 16 Xaa znamená P alebo azetidínový zvyšok
 <220>
 15 <223> V polohe 18 Xaa znamená S, A, V alebo L
 <220>
 <223> V polohe 19 Xaa znamená M, F, V, R, Q, X, T, S, D, L, I alebo E
 <220>
 <223> V polohe 20 Xaa znamená Q alebo P
 20 <400> 917
- Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Xaa
 1 5 10 15
 Tyr Xaa Xaa Xaa Leu
 25 20
- <210> 918
 <211> 21
 <212> PRT
 30 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 918
- 35 Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20
- 40 <210> 919
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 45 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 919
- Ser Trp Thr Asp Tyr Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Ile Ser
 1 5 10 15
 50 Gly Leu
- <210> 920
 <211> 21
 <212> PRT
 55 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 920

SK 287037 B6

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20

5
 <210> 921
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 10 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 921

Glu Asn Thr Tyr Ser Pro Asn Trp Ala Asp Ser Met Tyr Trp Gln Pro
 15 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20

20
 <210> 922
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 25 <400> 922

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

35
 <210> 923
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 923

40 Asp Gly Tyr Asp Arg Trp Arg Gln Ser Gly Glu Arg Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20

45
 <210> 924
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 924

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15

55
 <210> 925
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 60 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
<400> 925

5 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Asn His
1 5 10

<210> 926

<211> 13

<212> PRT

10 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

15 <400> 926

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr Asn His
1 5 10

20 <210> 927

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

25 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 927

Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Asn His
1 5 10

30

<210> 928

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

35 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<400> 928

40

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 929

45 <211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

50 <220>

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<400> 929

Ala Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

55

<210> 930

<211> 11

<212> PRT

60 <213> Umeľá sekvencia

<220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 5 <400> 930

Phe Ala Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10

10 <210> 931
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 15 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <400> 931

20 Phe Glu Ala Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10

<210> 932
 <211> 11
 25 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 30 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <400> 932

Phe Glu Trp Ala Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10

35 <210> 933
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 40 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <400> 933

45 Phe Glu Trp Thr Ala Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10

<210> 934
 50 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 55 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <400> 934

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 60 1 5 10

- <210> 935
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <400> 935
 10 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Ala Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10
 <210> 936
 15 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 20 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <400> 936
 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Ala Gln Xaa Tyr
 25 1 5 10
 <210> 937
 <211> 11
 <212> PRT
 30 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 35 <400> 937
 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Ala
 1 5 10
 40 <210> 938
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 45 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <400> 938
 50 Phe Glu Trp Thr Gly Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10
 <210> 939
 <211> 11
 55 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 60 <223> V polohe 5 D aminokyselinový zvyšok

SK 287037 B6

<220>

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<400> 939

5 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 940

<211> 10

10 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

15 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<400> 940

Phe Glu Trp Thr Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

20

<210> 941

<211> 11

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

25 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

<223> V polohe 5 Xaa znamená zvyšok pipekolínovej kyseliny

<220>

30 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<400> 941

Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

35

<210> 942

<211> 11

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

40 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

<223> V polohe 6 Xaa znamená kyselina cis-aminomaslová

<220>

45 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<400> 942

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

50

<210> 943

<211> 11

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

<223> V polohe 6 Xaa znamená zvyšok sarkorínu

<220>

60 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<400> 943

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Trp Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10

5

<210> 944

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

10

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

<223> V polohe 5 Xaa znamená zvyšok sarkorínu

<220>

15

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<400> 944

Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10

20

<210> 945

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

25

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<400> 945

30

Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10

<210> 946

35

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

40

<220>

<223> V polohe 5 D aminokyselinový zvyšok

<220>

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<220>

45

<400> 946

Phe Glu Trp Thr Pro Val Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10

50

<210> 947

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

55

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<400> 947

Phe Glu Trp Thr Val Pro Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 948

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

<223> V polohe 1 Xaa znamená acetylovaný fenylalanín

<220>

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<400> 948

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 949

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

<223> V polohe 1 Xaa znamená acetylovaný fenylalanín

<220>

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<400> 949

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 950

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

<223> V polohe 1 Xaa znamená 1-naftylalanín

<220>

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<400> 950

Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

<210> 951

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<400> 951

Tyr Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
1 5 10

- <210> 952
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <400> 952
 10 Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10
 <210> 953
 15 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 20 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <400> 953
 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 25 1 5 10
 <210> 954
 <211> 11
 <212> PRT
 30 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 35 <400> 954
 Phe Glu Trp Thr Pro Ser Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10
 40 <210> 955
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 45 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <400> 955
 50 Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10
 <210> 956
 <211> 12
 55 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 60 <223> V polohe 5 Xaa znamená naftylalanín

<400> 956

Ser His Leu Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Val Gln Met
 1 5 10

<210> 957

<211> 12

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

<223> V polohe 5 Xaa znamená naftylalanín

<400> 957

Thr Leu Val Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Thr
 1 5 10

<210> 958

<211> 12

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

<223> V polohe 5 Xaa znamená naftylalanín

<400> 958

Arg Gly Asp Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser
 1 5 10

<210> 959

<211> 12

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

<223> V polohe 5 Xaa znamená naftylalanín

<400> 959

Asn Met Val Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Thr
 1 5 10

<210> 960

<211> 9

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 960

Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln
 1 5

<210> 961

<211> 9

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 3 Xaa znamená naftylalanín
 <400> 961

5

Val Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Val Gln
 1 5

<210> 962
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 7 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <400> 962

10

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10

<210> 963
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <220>
 <223> V polohe 11 Xaa =p-benzoyl-L-fenylalanín
 <400> 963

15

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 964
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 1 Xaa=acetylovaný fenylalanín
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <220>
 <223> V polohe 11 Xaa =p-benzoyl-L-fenylalanín
 <400> 964

20

Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Xaa
 1 5 10

<210> 965
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>

25

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>

30

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>

35

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>

40

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>

45

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>

50

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>

55

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>

60

<223> V polohe 8 Xaa =p-benzoyl-L-fenylalanín

<220>

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<400> 965

5

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Xaa Gln Xaa Tyr

1 5 10

<210> 966

10

<211> 11

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

15

<220>

<223> V polohe 1 Xaa=acetylovaný fenylalanín

<220>

<223> V polohe 8 Xaa =p-benzoyl-L-fenylalanín

<220>

20

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<400> 966

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Xaa Gln Xaa Tyr

1 5 10

25

<210> 967

<211> 11

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

30

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

<223> V polohe 7 Xaa =p-benzoyl-L-fenylalanín

<220>

35

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<400> 967

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Xaa Tyr Gln Xaa Tyr

1 5 10

40

<210> 968

<211> 11

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

45

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

<223> V polohe 1 Xaa=acetylovaný fenylalanín

<220>

50

<223> V polohe 7 Xaa =p-benzoyl-L-fenylalanín

<220>

<223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok

<400> 968

55

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Xaa Tyr Gln Xaa Tyr

1 5 10

<210> 969

<211> 11

60

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 5 <223> V polohe 1 Xaa=acetylovaný fenylalanín
 <220>
 <223> V polohe 3 Xaa =p-benzoyl-L-fenylalanín
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 10 <400> 969

 Phe Glu Xaa Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10

 15 <210> 970
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 20 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 1 Xaa=acetylovaný fenylalanín
 <220>
 <223> V polohe 3 Xaa =p-benzoyl-L-fenylalanín
 25 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <400> 970

 Phe Glu Xaa Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 30 1 5 10

 <210> 971
 <211> 11
 <212> PRT
 35 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 1 Xaa =p-benzoyl-L-fenylalanín
 40 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <400> 971

 Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 45 1 5 10

 <210> 972
 <211> 11
 <212> PRT
 50 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 1 Xaa =p-benzoyl-L-fenylalanín
 55 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa znamená azetidínový zvyšok
 <400> 972

 Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 60 1 5 10

<210> 973
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 973

 Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln
 10 1 5

 <210> 974
 <211> 12
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 974

 Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 20 1 5 10

 <210> 975
 <211> 12
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 30 <223> V polohe 5 Xaa=naftylalanín
 <400> 975

 Arg Leu Val Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 1 5 10
 35
 <210> 976
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 40 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 976

 Arg Leu Asp Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 45 1 5 10

 <210> 977
 <211> 12
 <212> PRT
 50 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 977

 Arg Leu Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg
 55 1 5 10

 <210> 978
 <211> 12
 60 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 978
 5 Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Arg
 1 5 10
 <210> 979
 10 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 15 <220>
 <223> V polohe 1 Xaa je D alebo Y
 <220>
 <223> v polohe 3 Xaa je D alebo S
 <220>
 20 <223> V polohe 4 Xaa=S, T alebo A
 <220>
 <223> V polohe 5 Xaa=S alebo W
 <220>
 <223> V polohe 6 Xaa=S alebo Y
 25 <220>
 <223> V polohe 7 Xaa=D, Q, E alebo V
 <220>
 <223> V polohe 8 Xaa=N, S, K, H alebo W
 <220>
 30 <223> V polohe 9 Xaa=F alebo L
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa=D, N, S alebo L
 <220>
 <223> V polohe 11 Xaa=L, I, Q, M alebo A
 35 <400> 979
 Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 40 <210> 980
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 45 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 980
 Asp Asn Ser Ser Trp Tyr Asp Ser Phe Leu Leu
 1 5 10
 50 <210> 981
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 55 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 981
 Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Ser Phe Leu Ala
 60 1 5 10

SK 287037 B6

<210> 982
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 982

 Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu
 10 1 5 10

 <210> 983
 <211> 17
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 983

 20 Pro Ala Arg Glu Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Asp Ser Phe Leu Ile Trp
 1 5 10 15
 Cys

 <210> 984
 25 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 30 <400> 984

 Thr Ser Glu Tyr Asp Asn Thr Thr Trp Tyr Glu Lys Phe Leu Ala Ser
 1 5 10 15
 Gln
 35
 <210> 985
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 40 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 985

 Ser Gln Ile Pro Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Gln Ser Phe Leu Leu His
 45 1 5 10 15
 Gly

 <210> 986
 <211> 17
 50 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 986
 55
 Ser Pro Phe Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Thr
 1 5 10 15
 Tyr

<210> 987
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 987

 Glu Gln Ile Tyr Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Asp His Phe Leu Leu Ser
 10 1 5 10 15
 Tyr

 <210> 988
 <211> 17
 15 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 988
 20
 Thr Pro Phe Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Thr
 1 5 10 15
 Tyr
 25 <210> 989
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 30 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 989

 Thr Tyr Thr Tyr Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Arg Phe Leu Met Ser
 1 5 10 15
 35 Tyr

 <210> 990
 <211> 17
 <212> PRT
 40 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 990
 45
 Thr Met Thr Gln Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Ser
 1 5 10 15
 Tyr

 <210> 991
 50 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 55 <400> 991

 Thr Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Ala Asn Leu Val Gln Thr Tyr Pro
 1 5 10 15
 Gln

<210> 992
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 992
 Thr Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Arg Phe Leu Ala Gln Tyr Pro
 10 1 5 10 15
 Asp
 <210> 993
 <211> 17
 15 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 993
 20 His Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu. Thr Tyr Thr
 1 5 10 15
 Pro
 25 <210> 994
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 30 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 994
 Ser Gln Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Ser Tyr Lys
 1 5 10 15
 35 Ala
 <210> 995
 <211> 17
 <212> PRT
 40 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 995
 45 Gln Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Arg Phe Leu Leu Gln Tyr Asn
 1 5 10 15
 Ala
 <210> 996
 50 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 55 <400> 996
 Asn Gln Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Ser Phe Leu Leu Gln Tyr Asn
 1 5 10 15
 Thr

SK 287037 B6

<210> 997
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 275

 Thr Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Asn His Asn
 10 1 5 10 15
 Leu

 <210> 998
 <211> 17
 15 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 998
 20
 His Tyr Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Arg Phe Leu Gln Gln Gly Trp
 1 5 10 15
 His
 25 <210> 999
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 30 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 999

 Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 35 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20

 <210> 1000
 <211> 21
 40 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 1000
 45
 Tyr Ile Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20
 50
 <210> 1001
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 55 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 1001

SK 287037 B6

Asp Gly Tyr Asp Arg Trp Arg Gln Ser Gly Glu Arg Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu
20

5

<210> 1002

<211> 10

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

10

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

<223> V polohe 1 Xaa=fosfotyrozín

<220>

15

<223> V polohe 2 Xaa=naftylalanín

<220>

<223> V polohe 3 Xaa=fosfotyrozín

<220>

<223> V polohe 5 Xaa azetidínový zvyšok

20

<400> 1002

Xaa Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10

25

<210> 1003

<211> 21

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

30

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 1003

Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15

35

Tyr Ala Leu Pro Leu

20

<210> 1004

<211> 15

40

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

45

<223> V polohe 10 Xaa=azetidín

<400> 1004

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
1 5 10 15

50

<210> 276

<211> 19

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

55

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<400> 1005

SK 287037 B6

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu Ser
 1 5 10 15
 Asp Asn His

- 5 <210> 1006
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 10 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 10 Xaa=azetidín
 <400> 1006

- 15 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15
 <210> 1007
 <211> 11
 20 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 25 <223> V polohe 10 Xaa=azetidín
 <400> 277

- Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10
 30 <210> 1008
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 35 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 1, Xaa=acetylovaný fenylalanín
 <220>
 40 <223> V polohe 10, Xaa=azetidín
 <400> 1008

- Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10
 45 <210> 1009
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 50 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 1, Xaa=acetylovaný fenylalanín
 <220>
 55 <223> V polohe 10, Xaa=azetidín
 <400> 1009

- Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10
 60

<210> 1010
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 1, Xaa=acetylovaný fenylalanín
 <220>
 10 <223> V polohe 10, Xaa=azetidín
 <400> 1010

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10

15 <210> 1011
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 20 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 1, Xaa=acetylovaný fenylalanín
 <220>
 25 <223> V polohe 10, Xaa=azetidín
 <400> 1011

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10

30 <210> 1012
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 35 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 1, Xaa=acetylovaný fenylalanín
 <220>
 40 <223> V polohe 10, Xaa=azetidín
 <400> 1012

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Trp Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10

45 <210> 1013
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 50 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 1, Xaa=acetylovaný fenylalanín
 <220>
 55 <223> V polohe 10, Xaa=azetidín
 <400> 1013

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10

60

- <210> 1014
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 10, Xaa=azetidín
 <400> 1014
 10 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15
 <210> 1015
 15 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 20 <220>
 <223> V polohe 10, Xaa=azetidín
 <400> 1015
 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
 25 1 5 10 15
 <210> 1016
 <211> 15
 <212> PRT
 30 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 10, Xaa=azetidín
 35 <400> 1016
 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu
 1 5 10 15
 40 <210> 1017
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 45 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <400> 1017
 Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
 1 5 10 15
 50 Tyr Ala Leu Pro Leu
 20
 <210> 1018
 <211> 11
 55 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 60 <223> V polohe 1, Xaa=acetylovaný fenylalanín

<220>

<223> V polohe 10, Xaa=azetidín

<400> 1018

5 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10

<210> 1019

<211> 11

10 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

15 <223> V polohe 1, Xaa=acetylovaný fenylalanín

<220>

<223> V polohe 10, Xaa=azetidín

<400> 1019

20 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10

<210> 1020

<211> 11

25 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

30 <223> V polohe 1, Xaa=acetylovaný fenylalanín

<220>

<223> V polohe 10, Xaa=azetidín

<400> 1020

35 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10

<210> 1021

<211> 11

40 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>

45 <223> V polohe 1, Xaa=acetylovaný fenylalanín

<220>

<223> V polohe 6 D aminokyselinový zvyšok

<220>

<223> V polohe 10, Xaa=azetidín

50 <400> 1021

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Trp Gln Xaa Tyr
 1 5 10

55 <210> 1022

<211> 11

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

60 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1

<220>
 <223> V polohe 1, Xaa=acetylovaný fenylalanín
 <220>
 <223> V polohe 6 D aminokyselinový zvyšok
 5 <220>
 <223> V polohe 10, Xaa=azetidín
 <400> 1022

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Trp Tyr Gln Xaa Tyr
 10 1 5 10

<210> 1023
 <211> 11
 <212> PRT
 15 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptidový antagonista IL-1
 <220>
 <223> V polohe 1, Xaa=acetylovaný fenylalanín
 20 <220>
 <223> V polohe 6 D aminokyselinový zvyšok
 <220>
 <223> V polohe 10, Xaa=azetidín
 <400> 1023

25 Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Tyr Gln Xaa Tyr
 1 5 10

<210> 1024
 30 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetický peptid
 35 <400> 1024

Gly Gly Leu Tyr Leu Cys Arg Phe Gly Pro Val Thr Trp Asp Cys Gly
 1 5 10 15
 Tyr Lys Gly Gly
 40 20

<210> 1025
 <211> 20
 <212> PRT
 45 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetický peptid
 <400> 1025

50 Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
 1 5 10 15
 Pro Gln Gly Gly
 20

55 <210> 1026
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 60 <223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetický peptid

SK 287037 B6

<400> 282

Gly Gly Asp Tyr His Cys Arg Met Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15

5 Pro Leu Gly Gly
20

<210> 1027

<211> 13

10 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetický peptid

<400> 1027

15

Cys Gly Arg Glu Cys Pro Arg Leu Cys Gln Ser Ser Cys
1 5 10

<210> 1028

20 <211> 13

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetický peptid

25 <400> 1028

Cys Asn Gly Arg Cys Val Ser Gly Cys Ala Gly Arg Cys
1 5 10

30 <210> 1029

<211> 20

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

35 <223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetický peptid

<400> 282

Val Gly Asn Tyr Met Cys His Phe Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg
1 5 10 15

40 Pro Gly Gly Gly
20

<210> 1030

<211> 20

45 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetický peptid

<400> 1030

50

Gly Gly Val Tyr Ala Cys Arg Met Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Ser
1 5 10 15

Pro Leu Gly Gly
20

55

<210> 1031

<211> 5

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

60 <220>

SK 287037 B6

<223> Opis umelej sekvencie: VEGF peptidový antagonista
<400> 1031

5 Cys Asn Gly Arg Cys
1 5

10 <210> 1032 <211> 9 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TPO mimetický peptid

<400> 1032

15 Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys
1 5

<210> 1033

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetický peptid

<400> 1033

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

30 <210> 1034
<211> 26

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

35 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetický peptid

<400> 1034

40 Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10 15
Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Phe
20 25

45 <210> 1035

<211> 19

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetický peptid

50 <400> 1035

55 Val Gly Asn Tyr Met Ala His Met Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg
1 5 10 15
Pro Gly Gly

60 <210> 1036

<211> 18

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

SK 287037 B6

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetický peptid
<400> 1036

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

<210> 1037

<211> 20

10 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetický peptid

<400> 1037

15 Gly Gly Leu Tyr Ala Cys His Met Gly Pro Met Thr Trp Val Cys Gln
1 5 10 15
Pro Leu Arg Gly
20

20

<210> 1038

<211> 22

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

25 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetický peptid

<400> 1038

30 Thr Ile Ala Gln Tyr Ile Cys Tyr Met Gly Pro Glu Thr Trp Glu Cys
1 5 10 15
Arg Pro Ser Pro Lys Ala
20

<210> 1039

35 <211> 13

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetický peptid

40 <400> 1039

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

45 <210> 1040

<211> 11

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

50 <223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetický peptid

<400> 1040

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

55

<210> 1041

<211> 12

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

60 <220>

SK 287037 B6

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetický peptid
<400> 1041

5 Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys
1 5 10

<210> 1042

<211> 40

<212> PRT

10 <213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetický peptid

<400> 1042

15 Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly
1 5 10 15

Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

20 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
35 40

<210> 1043

<211> 5

<212> PRT

25 <213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: EPO mimetický peptid

<400> 1043

30 Asp Leu Xaa Xaa Leu
1 5

<210> 1044

<211> 12

35 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: peptid viažuci integrín

<400> 1044

40 Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Thr Leu
1 5 10

<210> 1045

45 <211> 21

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TNF antagonist

50 <400> 1045

Phe Gly Gly Gly Gly Gly Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser
1 5 10 15

55 Leu Gly His Arg Pro
20

<210> 1046

<211> 21

<212> PRT

60 <213> Umelá sekvencia

SK 287037 B6

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: TNF antagonista

<400> 1046

5 Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Gly Phe
20

10 <210> 1047

<211> 21

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

15 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 antagonista

<400> 1047

Phe Gly Gly Gly Gly Gly Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro
1 5 10 15
20 Tyr Ala Leu Pro Leu
20

<210> 1048

<211> 21

25 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 antagonista

<400> 1048

30 Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu Gly
1 5 10 15
Gly Gly Gly Gly Phe
20

35

<210> 1049

<211> 25

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

40 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: VEGF antagonista

<400> 1049

45 Phe Gly Gly Gly Gly Gly Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met
1 5 10 15
Trp Glu Trp Glu Cys Phe Glu Arg Leu
20 25

<210> 1050

50 <211> 25

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VEGF antagonista

55 <400> 1050

Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe
1 5 10 15
60 Glu Arg Leu Gly Gly Gly Gly Phe
20 25

<210> 1051
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: MMP inhibítor
 <400> 1051

Phe Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys
 10 1 5 10 15

<210> 1052
 <211> 16
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: MMP inhibítor
 <400> 1052

20 Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys Gly Gly Gly Gly Gly Phe
 1 5 10 15

<210> 1053
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptid viažuci integrín
 <400> 1053

30 Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg Thr Tyr
 1 5 10

<210> 1054
 35 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptid viažuci integrín
 40 <400> 1054

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg Thr
 1 5

45 <210> 1055
 <211> 757
 <212> DNA
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: inhibítor Fc-TNF-alfa
 <220>
 <221> CDS
 <222> (4) .. (747)

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

ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc 96
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 55

20	25	30	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg			144
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val			
35	40	45	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg			192
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val			
50	55	60	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc			240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser			
65	70	75	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg			288
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu			
80	85	90	95
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc			336
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala			
100	105	110	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca			384
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro			
115	120	125	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag			432
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln			
130	135	140	
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc			480
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
145	150	155	
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg			528
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr			
160	165	170	175
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc			576
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu			
180	185	190	
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc			624
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser			
195	200	205	
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc			672
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser			
210	215	220	
ctg tct ccg ggt aaa ggt gga ggt ggt ggt gac ttc ctg ccg cac tac			720
Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Asp Phe Leu Pro His Tyr			
225	230	235	
aaa aac acc tct ctg ggt cac cgt ccg taatggatcc			757
Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro			
240	245		

<210> 1056

<211> 248

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

5 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: inhibítor Fc-TNF-alfa

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys
 225 230 235 240

Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro
 245

<210> 1057

<211> 761

5 <212> DNA

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: inhibítor Fc-TNF-alfa

<220>

10 <221> CDS

<222> (4)..(747)

cat atg gac ttc ctg ccg cac tac aaa aac acc tct ctg ggt cac cgt 48
 Met Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg
 1 5 10 15

ccg ggt gga ggc ggt ggg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgc cca 96
 Pro Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 20 25 30

gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa 144
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 35 40 45

ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg 192

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 50 55 60

gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac 240
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 65 70 75

gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag 288
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 80 85 90 95

cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac 336
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 100 105 110
 cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa 384
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 115 120 125
 gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag 432
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 130 135 140
 ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg 480
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
 145 150 155
 acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc 528
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 160 165 170 175
 agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac 576
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 180 185 190
 tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc 624
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 195 200 205
 tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc 672
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 210 215 220
 ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag 720
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 225 230 235
 aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatggatcc gcgg 761
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 240 245

- 5 <210> 1058
 <211> 248
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 10 <223> Opis umelej sekvencie: inhibitor Fc-TNF-alfa
 <400> 1058

Met Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 20 25 30

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

<210> 1059

5 <211> 763

<212> DNA.

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: Fc IL-1 antagonist

10 <220>

<221> CDS

<222> (4) ..(747)

<400> 1059

cat atg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc	48
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu	
1 5 10 15	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc	96
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	
20 25 30	
ctc atg atc tcc ccg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg	144
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	
35 40 45	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg	192
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	
50 55 60	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg ccg gag gag cag tac aac agc	240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	
65 70 75	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg	288
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu	
80 85 90 95	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc	336
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala	
100 105 110	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca	384
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	
115 120 125	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc ccg gat gag ctg acc aag aac cag	432
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln	
130 135 140	
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc	480
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala	
145 150 155	
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg	528
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr	
160 165 170 175	
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc	576
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu	
180 185 190	
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc	624
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser	
195 200 205	
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc	672
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser	
210 215 220	
ctg tct ccg ggt aaa ggt gga ggt ggt ggt ttc gaa tgg acc ccg ggt	720
Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Phe Glu Trp Thr Pro Gly	
225 230 235	
tac tgg cag ccg tac gct ctg ccg ctg taatggatcc ctcgag	763
Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu	
240 245	

<210> 1060

<211> 248

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

5 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 antagonist Fc

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 1 5 10 15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 65 70 75 80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr

245

10 $\langle 222 \rangle$ (4) .. (747)

1 5 10 15

20 **25** **30**

35 40 45

50

65 70 75

80 85 90 95

100 105 110

115 120 125

130

```

ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg 480
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
145 150 155

acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc 528
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
160 165 170 175

agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac 576
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
180 185 190

tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc 624
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
195 200 205

tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc 672
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
210 215 220

ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag 720
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
225 230 235

aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatggatcc 757
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
240 245

```

<210> 1062

<211> 248

5 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: IL-1 antagonist Fc

<400> 1062

10

Met Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
20 25 30

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
35 40 45

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
50 55 60

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
65 70 75 80

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
85 90 95

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

<210> 1063

<211> 773

5 <212> DNA

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: Fc-VEGF antagonist

<220>

10 <221> CDS

<222> (4) .. (759)

<400> 1063

cat atg gac aaa act cac aca tgt cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc 48

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

1 5 10 15

ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc 96

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

20 25 30

ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg 144

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

35 40 45

agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg	192
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	
50 55 60	
 gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc	240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	
65 70 75	
 acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg	288
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu	
80 85 90 95	
 aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc	336
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala	
100 105 110	
 ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca	384
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	
115 120 125	
 cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag	432
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln	
130 135 140	
 gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc	480
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala	
145 150 155	
 gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg	528
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr	
160 165 170 175	
 cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc	576
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu	
180 185 190	
 acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc	624
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser	
195 200 205	
 gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc	672
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser	
210 215 220	
 ctg tct ccg ggt aaa ggt ggt ggt ggt ggt gtt gaa ccg aac tgt gac	720
Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Val Glu Pro Asn Cys Asp	
225 230 235	
 atc cat gtt atg tgg gaa tgg gaa tgt ttt gaa cgt ctg taactcgagg	769
Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe Glu Arg Leu	
240 245 250	
 atcc	773

- 5 <210> 1064
 <211> 252
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: Fc-VEGF antagonista
 <400> 1064

```

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
  1              5              10              15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
      20              25              30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
      35              40              45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
      50              55              60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
      65              70              75              80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
      85              90              95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
      100              105              110

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile
      225              230              235              240

His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe Glu Arg Leu
      245              250

```

<210> 1065
 <211> 773
 <212> DNA
 <213> Umelá sekvencia

5 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: VEGF antagonista Fc

<220>

<221> CDS

<222> (4) .. (759)

10 <400> 1065

```

cat atg gtt gaa ccg aac tgt gac atc cat gtt atg tgg gaa tgg gaa 48
Met Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu
  1           5           10           15

tgt ttt gaa cgt ctg ggt ggt ggt ggt ggt gac aaa act cac aca tgt 96
Cys Phe Glu Arg Leu Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
          20          25          30

cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc 144
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
          35          40          45

ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag 192
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
          50          55          60

gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag 240
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
          65          70          75

ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag 288
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
          80          85          90          95

ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc 336
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
          100          105          110

acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag 384
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
          115          120          125

gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa 432
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
          130          135          140

gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc 480
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
          145          150          155

```


cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa 528
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 160 165 170 175

 ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag 576
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 180 185 190

 ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc 624
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 195 200 205

 tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag 672
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 210 215 220

 cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac 720
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 225 230 235

 cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taactcgagg 769
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 240 245 250

 atcc 773

<210> 1066

<211> 252

5 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: VEGF antagonista Fc

<400> 1066

10

Met Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys
 1 5 10 15

 Phe Glu Arg Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 20 25 30

 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 35 40 45

 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 50 55 60

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

<210> 1067

<211> 748

5 <212> DNA

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: Fc-MKP inhibítor

<302>

10 <221> CDS

<222> (4) .. (732)

<400> 1067

cat atg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc	48
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu	
1 5 10 15	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc	96
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	
20 25 30	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg	144
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	
35 40 45	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg	192
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	
50 55 60	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc	240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	
65 70 75	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg	288
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu	
80 85 90 95	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc	336
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala	
100 105 110	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca	384
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	
115 120 125	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag	432
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln	
130 135 140	
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc	480
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala	
145 150 155	
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg	528
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr	
160 165 170 175	
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc	576
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu	
180 185 190	
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc	624
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser	
195 200 205	
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc	672
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser	
210 215 220	
ctg tct ccg ggt aaa ggt gga ggt ggt ggt tgc acc acc cac tgg ggt	720
Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Cys Thr Thr His Trp Gly	
225 230 235	
ttc acc ctg tgc taatggatcc ctcgag	748
Phe Thr Leu Cys	
240	

<210> 1068

<211> 243

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

5 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: Fc-MKP inhibitor

<400> 1068

```

Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
 1              5              10              15

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
      20              25              30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
      35              40              45

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
      50              55              60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
      65              70              75              80

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
      85              90              95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
      100              105              110

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Thr His Trp Gly Phe
      225              230              235              240

Thr Leu Cys

```

10

<210> 1069

<211> 763

<212> DNA

<213> Umelá sekvencia

5 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: MMP inhibitor Fc

<220>

<221> CDS

<222> (4).. (753)

10 <400> 1069

```

cat atg tgc acc acc cac tgg ggt ttc acc ctg tgc ggt gga ggc ggt   48
Met Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys Gly Gly Gly Gly
      1              5              10              15

ggg gac aaa ggt gga ggc ggt ggg gac aaa act cac aca tgt cca cct   96
Gly Asp Lys Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
              20              25              30

tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc   144
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
              35              40              45

cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca   192
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
              50              55              60

tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac   240
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
              65              70              75

tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg   288
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
              80              85              90              95

gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc   336
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
              100              105              110

ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc   384
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
              115              120              125

aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa   432
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
              130              135              140

ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat   480
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
              145              150              155

gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc   528
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
              160              165              170              175

```

tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag 576
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 180 185 190
 aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc 624
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 195 200 205
 ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg 672
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 210 215 220
 aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac 720
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 225 230 235
 acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatgatcc 763
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 240 245 250

<210> 1070

5 <211> 250

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: MMP inhibítor Fc

10 <400> 1070

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

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

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
165 170 175

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
180 185 190

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
210 215 220

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245 250

<210> 1071

<211> 13

5 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: pepetid viažuci integrín

<400> 1071

10

Cys Gly Arg Glu Cys Pro Arg Leu Cys Gln Ser Ser Cys

1 5 10

<210> 1072

15

<211> 13

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: pepetid viažuci integrín

20

<400> 1072

Cys Asn Gly Arg Cys Val Ser Gly Cys Ala Gly Arg Cys

1 5 10

25

<210> 1073

<211> 8

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

30

<223> Opis umelej sekvencie: pepetid viažuci integrín

<400> 1073

Cys Leu Ser Gly Ser Leu Ser Cys

1 5

35

<210> 1074

<211> 6

<212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: pepetid viažuci integrín
 5 <400> 1074

 Asn Gly Arg Ala His Ala
 1 5

 10 <210> 1075
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 15 <223> Opis umelej sekvencie: pepetid viažuci integrín
 <220>
 <221> CDS
 <222> (10) .. (189)
 <400> 1075

 20 Cys Asn Gly Arg Cys
 1 5

 <210> 1076
 25 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: pepetid viažuci integrín
 30 <400> 1076

 Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys
 1 5

 35 <210> 1077
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 40 <223> Opis umelej sekvencie: pepetid viažuci integrín
 <400> 1077

 Cys Gly Ser Leu Val Arg Cys
 1 5

 45 <210> 1078
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 50 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: pepetid viažuci integrín
 <400> 1078

 Arg Thr Asp Leu Aap Ser Leu Arg
 55 1 5

 <210> 1079
 <211> 12
 <212> PRT
 60 <213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: pepetid viažuci integrín

<400> 1079

5 Gly Asp Leu Asp Leu Leu Lys Leu Arg Leu Thr Leu
1 5 10

<210> 1080

<211> 12

10 <212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: pepetid viažuci integrín

<400> 1080

15 Gly Asp Leu His Ser Leu Arg Gln Leu Leu Ser Arg
1 5 10

<210> 1081

20 <211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: pepetid viažuci integrín

25 <400> 1081

Arg Asp Asp Leu His Met Leu Arg Leu Gln Leu Trp
1 5 10

30 <210> 1082

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

<220>

35 <223> Opis umelej sekvencie: pepetid viažuci integrín

<400> 1082

Ser Ser Asp Leu His Ala Leu Lys Lys Arg Tyr Gly
1 5 10

40 <210> 1083

<211> 12

<212> PRT

<213> Umeľá sekvencia

45 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: pepetid viažuci integrín

<400> 1083

50 Arg Gly Asp Leu Lys Gln Leu Ser Glu Leu Thr Trp
1 5 10

<210> 1084

<211> 12

<212> PRT

55 <213> Umeľá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: pepetid viažuci integrín

<400> 1084

SK 287037 B6

Arg Gly Asp Leu Ala Ala Leu Ser Ala Pro Pro Val
1 5 10

- 5 <210> 1085
<211> 15
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: TNF-antagonistický peptid
10 <400> 1085

Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro
1 5 10 15

- 15 <210> 1086
<211> 18
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
20 <223> Opis umelej sekvencie: VEGF antagonistický peptid
<400> 1086

Gly Glu Arg Trp Cys Phe Asp Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Gly Glu
1 5 10 15

- 25 Glu Ser

<210> 1087
<211> 20
<212> PRT
30 <213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: VEGF antagonistický peptid
<400> 1087

- 35 Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Val Ala Asp Asp Asn Gly Met Cys Val
1 5 10 15
Thr Glu Ala Gln
20

- 40 <210> 1088
<211> 19
<212> PRT
<213> Umeľá sekvencia
<220>
45 <223> Opis umelej sekvencie: VEGF antagonistický peptid
<400> 1088

Gly Trp Asp Glu Cys Asp Val Ala Arg Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe
1 5 10 15

- 50 Ala Gly Val

<210> 1089
<211> 16
<212> PRT
55 <213> Umeľá sekvencia
<220>
<223> Opis umelej sekvencie: VEGF antagonistický peptid
<400> 1089

SK 287037 B6

Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Glu Ser Asp Val Trp Gly Arg Cys Leu
 1 5 10 15

5 <210> 1090
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VEGF antagonistický peptid
 10 <400> 1090

Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Glu Ser Asp Val Trp Gly Arg Cys Leu
 1 5 10 15

15 <210> 1091
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 20 <223> Opis umelej sekvencie: VEGF antagonistický peptid
 <400> 1091

Gly Gly Asn Glu Cys Asp Ile Ala Arg Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe
 1 5 10 15

25 Glu Arg Leu

<210> 1092
 <211> 16
 <212> PRT
 30 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: VEGF antagonistický peptid
 <400> 1092

35 Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Ala Ala Asp Asp Tyr Gly Arg Cys Leu
 1 5 10 15

<210> 1093
 <211> 8
 40 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: MMP peptidový inhibítor
 <400> 1093

45 Cys Leu Arg Ser Gly Xaa Gly Cys
 1 5

<210> 1094
 50 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: MMP peptidový inhibítor
 55 <400> 1094

Cys Xaa Xaa His Trp Gly Phe Xaa Xaa Cys
 1 5 10

SK 287037 B6

<210> 1095
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: MMP peptidový inhibítor
 <400> 1095

 Cys Xaa Pro Xaa Cys
 10 1 5

 <210> 1096
 <211> 10
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: MMP peptidový inhibítor
 <400> 1096

 Cys Arg Arg His Trp Gly Phe Glu Phe Cys
 20 1 5 10

 <210> 1097
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: MMP peptidový inhibítor
 <400> 1097
 30
 Ser Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Ser
 1 5 10

 <210> 1098
 35 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: MMP peptidový inhibítor
 40 <400> 1098

 Cys Ser Leu His Trp Gly Phe Trp Trp Cys
 1 5 10

 45 <210> 1099
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: uhľohydrát (GD1 alfa) - mimetický peptid
 <400> 1099

 Trp His Trp Arg His Arg Ile Pro Leu Gln Leu Ala Ala Gly Arg
 55 1 5 10 15

 <210> 1100
 <211> 6
 <212> PRT
 60 <213> Umelá sekvencia
 <220>

SK 287037 B6

<223> Opis umelej sekvencie: BETA-2 GP1AB viažuci peptid
<400> 1100

5 Leu Lys Thr Pro Arg Val
1 5

<210> 1101

<211> 8

<212> PRT

10 <213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: BETA-2 GP1AB viažuci peptid

<400> 1101

15 Asn Thr Leu Lys Thr Pro Arg Val
1 5

<210> 1102

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: BETA-2 GP1AB viažuci peptid

<400> 1102

25 Asn Thr Leu Lys Thr Pro Arg Val Gly Gly Cys
1 5 10

<210> 1103

30 <211> 6

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: BETA-2 GP1AB viažuci peptid

35 <400> 1103

Lys Asp Lys Ala Thr Phe
1 5

40 <210> 1104

<211> 10

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

45 <223> Opis umelej sekvencie: BETA-2 GP1AB viažuci peptid

<400> 1104

Lys Asp Lys Ala Thr Phe Gly Cys His Asp
1 5 10

50 <210> 1105

<211> 12

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

55 <220>

<223> Opis umelej sekvencie: BETA-2 GP1AB viažuci peptid

<400> 1105

60 Lys Asp Lys Ala Thr Phe Gly Cys His Asp Gly Cys
1 5 10

SK 287037 B6

<210> 1106
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: BETA-2 GP1AB viažuci peptid
 <400> 1106

 Thr Leu Arg Val Tyr Lys
 10 1 5

 <210> 1107
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: BETA-2 GP1AB viažuci peptid
 <400> 1107

 Ala Thr Leu Arg Val Tyr Lys Gly Gly
 20 1 5

 <210> 1108
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: BETA-2 GP1AB viažuci peptid
 <400> 1108

 30 Cys Ala Thr Leu Arg Val Tyr Lys Gly Gly
 1 5 10

 <210> 1109
 35 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: peptid membránového transportu
 40 <400> 1109

 Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
 1 5 10

 45 <210> 1110
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 50 <223> Opis umelej sekvencie: peptid membránového transportu
 <400> 1110

 Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly
 1 5 10
 55
 <210> 1111
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 60 <220>

SK 287037 B6

<223> Opis umelej sekvencie: peptid membránového transportu
<400> 1111

5 Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu
1 5 10 15
Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
20 25

<210> 1112

10 <211> 22

<212> DNA

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: FC PCR primér

15 <400> 1112

aacataagta cctgtaggat eg

22

<210> 1113

20 <211> 81

<212> DNA

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: Fc-TNF alfa PCR primér

25 <220>

<221> CDS

<222> (1)..(126)

<400> 1113

30 ccg egg ate cat tac gga egg tga ccc aga gag gtg ttt ttg tag tgc
Pro Arg Ile His Tyr Gly Arg Pro Arg Glu Val Phe Leu Cys
1 5 10 15

48

35 ggc agg aag tea cca cca cct cca cct tta ccc
Gly Arg Lys Ser Pro Pro Pro Pro Leu Pro
20 25

81

<210> 1114

<211> 7

40 <212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: Fc-TNF alfa PCR primér

<400> 1114

45

Pro Arg Ile His Tyr Gly Arg
1 5

<210> 1115

50 <211> 6

<212> PRT

<213> Umelá sekvencia

<220>

<223> Opis umelej sekvencie: Fc-TNF alfa PCR primér

55 <400> 1115

Pro Arg Glu Val Phe Leu
1 5

SK 287037 B6

<210> 1116
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Umeľá sekvencia
 5 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: Fc-TNF alfa PCR primér
 <400> 1116

 Cys Gly Arg Lys Ser Pro Pro Pro Pro Pro Leu Pro
 10 1 5 10

 <210> 1117
 <211> 81
 <212> DNA
 15 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: TNF alfa inhibitor-Fc PCR primér
 <400> 1117

 20 gaataacata tggacttct gccgcactac aaaaacacct ctctgggtca ccgtccgggt 60
 ggaggcgggtg gggacaaaac t 81

 <210> 1118
 25 <211> 81
 <212> DNA
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 antagonistický PCR primér
 30 <400> 1118

 ccgcggatcc attacagcgg cagagcgtac ggctgccagt aaccgggggt ccattcgaaa 60
 ccaccacctc cacctttacc c 81

 35 <210> 1119
 <211> 81
 <212> DNA
 <213> Umeľá sekvencia
 <220>
 40 <223> Opis umelej sekvencie: IL-1 antagonistický-Fc PCR primér
 <400> 1119

 gaataacata tgttcgaatg gaccccggt tactggcagc cgtacgtct gccgtgggt 60
 ggaggcgggtg gggacaaaac t 81
 45
 <210> 1120
 <211> 57
 <212> DNA
 <213> Umeľá sekvencia
 50 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: Fc - VEGF antagonistický aligonukleotid
 <400> 1120

 gtgaaccga actgtgacat ccatgttatg tgggaatggg aatgtttga acgtctg 57
 55
 <210> 1121
 <211> 57
 <212> DNA
 <213> Umeľá sekvencia
 60 <220>

SK 287037 B6

	<223> Opis umelej sekvencie: Fc - VEGF antagonistický aligonukleotid <400> 1121	
5	cagacgttca aaacattccc attccacat aacatggatg tcacagtgc gttcaac	57
	<210> 1122 <211> 57 <212> DNA <213> Umelá sekvencia	
10	<220> <223> Opis umelej sekvencie: Fc - VEGF antagonistický PCR templát <400> 1122	
15	gttgaaccga actgtgacat ccatgttatg tgggaatggg aatgtttga acgtctg	57
	<210> 1123 <211> 48 <212> DNA <213> Umelá sekvencia	
20	<220> <223> Opis umelej sekvencie: Fc primér <400> 1123	
25	atttgattct agaaggagga ataacatag gacaaaactc acacatgt	48
	<210> 1124 <211> 51 <212> DNA <213> Umelá sekvencia	
30	<220> <223> Opis umelej sekvencie: Fc primér <400> 1124	
35	gtcacagttc ggttcaacac caccaccacc acctttacc ggagacaggg a	51
	<210> 1125 <211> 54 <212> DNA <213> Umelá sekvencia	
40	<220> <223> Opis umelej sekvencie: Fc-VEGF antagonistický PCR primér <400> 1125	
45	tcctgtctc cgggtaaagg tgggtggtgt ggtgttgaac cgaactgtga catc	54
	<210> 1126 <211> 39 <212> DNA <213> Umelá sekvencia	
50	<220> <223> Opis umelej sekvencie: Fc-VEGF antagonistický PCR primér <400> 1126	
55	ccgcgatcc tcgagttaca gacgttcaaa acattccca	39
60	<210> 1127 <211> 48 <212> DNA <213> Umelá sekvencia	

SK 287037 B6

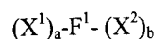
	<220>	
	<223> Opis umelej sekvencie: Fc-VEGF antagonistický-Fc PCR primér	
	<400> 1127	
5	atttgattct agaaggagga ataacatatg gttgaaccga actgtgac	48
	<210> 1128	
	<211> 51	
	<212> DNA	
10	<213> Umelá sekvencia	
	<220>	
	<223> Opis umelej sekvencie: Fc-VEGF antagonistický-Fc PCR primér	
	<400> 1128	
15	acatgtgtga gttttgtcac caccaccacc acccagacgt tcaaacatt c	51
	<210> 1129	
	<211> 51	
	<212> DNA	
20	<213> Umelá sekvencia	
	<220>	
	<223> Opis umelej sekvencie: Fc-PCR primér	
	<400> 1129	
25	gaatgttttg aacgtctggg tgggtgggt ggtgacaaaa ctacacatg t	51
	<210> 1130	
	<211> 39	
	<212> DNA	
30	<213> Umelá sekvencia	
	<220>	
	<223> Opis umelej sekvencie: Fc-PCR primér	
	<400> 1130	
35	ccgcggatcc tcgagttatt taccgggaga caggagag	39
	<210> 1131	
	<211> 66	
	<212> DNA	
40	<213> Umelá sekvencia	
	<220>	
	<223> Opis umelej sekvencie: Fc-MMP inhibítor PCR primér	
	<400> 1131	
45	ccgcggatcc attagcacag ggtgaaacc cagtgggtgg tgcaaccacc acctccacct	60
	ttacc	66
	<210> 1132	
	<211> 63	
50	<212> DNA	
	<213> Umelá sekvencia	
	<220>	
	<223> Opis umelej sekvencie: MMP inhibítor-Fc PCR primér	
	<400> 1132	
55	gaataacata tgtgcaccac ccactggggt ttcacctgt gcggtggagg cgggtggggac	60
	aaa	63
	<210> 1133	
60	<211> 20	

<212> PRT
 <213> Umelá sekvencia
 <220>
 <223> Opis umelej sekvencie: Fc-TMP
 <400> 1133

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

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Modifikovaný peptidový produkt všeobecného vzorca



a jeho multiméry, kde

F^1 je Fc doména;

X^1 a X^2 sú každý jednotlivo vybraný z

- $(L^1)_c-P^1$;
- $(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2$;
- $(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_e-P^3$; a
- $(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_e-P^3-(L^4)_f-P^4$;

kde P^1, P^2, P^3 a P^4 sú vzájomne nezávislo randomizované sekvencie farmakologicky aktívnych peptidov;

L^1, L^2, L^3 a L^4 sú vzájomne od seba nezávislé linkery;

a, b, c, d, e, a f dosahujú nezávisle hodnôt 0 alebo 1, za predpokladu, že aspoň jeden z a alebo b je 1 a kde „peptid“ sa vzťahuje na molekuly obsahujúce 2 až 40 aminokyselín a kde žiaden z X^1 a X^2 nie je natívny proteín.

2. Modifikovaný peptidový produkt podľa nároku 1, majúci všeobecný vzorec X^1-F^1 alebo F^1-X^2 .

3. Modifikovaný peptidový produkt podľa nároku 1, majúci všeobecný vzorec $F^1-(L^1)_c-P^1$.

4. Modifikovaný peptidový produkt podľa nároku 1, majúci všeobecný vzorec $F^1-(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2$.

5. Modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde F^1 je Fc doménou IgG.

6. Modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde F^1 je Fc doménou IgG1.

7. Modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde F^1 obsahuje sekvenciu SEQ ID NO: 2.

8. Modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, kde P^1, P^2, P^3 a P^4 sú nezávislo randomizované sekvencie peptidu IL-1 antagonistu.

9. Modifikovaný peptidový produkt podľa nároku 8, kde sekvencia peptidu IL-1 antagonistu je vybratá zo sekvencií SEQ ID NO: 212, 907, 908, 909, 910, 917 a 979.

10. Modifikovaný peptidový produkt podľa nároku 8, kde sekvencia peptidu IL-1 antagonistu je vybratá zo sekvencií SEQ ID NO: 213 až 271, 671 až 906, 911 až 916 a 918 až 1023.

11. Modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, kde P^1, P^2, P^3 a P^4 sú nezávislo randomizované sekvencie EPO-mimetického peptidu.

12. Modifikovaný peptidový produkt podľa nároku 11, kde sekvencia EPO-mimetického peptidu je vybratá z tabuľky 5.

13. Modifikovaný peptidový produkt podľa nároku 11, obsahujúci sekvenciu vybratú zo SEQ ID NO: 83, 84, 85, 124, 419, 420, 421 a 461.

14. Modifikovaný peptidový produkt podľa nároku 11 obsahujúci sekvenciu vybratú zo SEQ ID NO: 339 a 340.

15. Modifikovaný peptidový produkt podľa nároku 11 obsahujúci sekvenciu vybratú zo SEQ ID NO: 20 a 22.

16. Modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, kde P^1, P^2, P^3 a P^4 sú nezávislo randomizované sekvencie TPO-mimetického peptidu.

17. Modifikovaný peptidový produkt podľa nároku 16, kde sekvencia TPO-mimetického peptidu je vybratá z tabuľky 6.

18. Modifikovaný peptidový produkt podľa nároku 16 obsahujúci sekvenciu vybratú zo SEQ ID NO: 6 a 12.

19. Modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, kde P^1 , P^2 , P^3 a P^4 sú nezávislo randomizované sekvencie TNF antagonistického peptidu.

20. Modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, kde P^1 , P^2 , P^3 a P^4 sú nezávislo randomizované sekvencie GCSF-mimetického peptidu.

5 21. DNA kódujúca modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek nároku 1 až 20.

22. Expresný vektor obsahujúci DNA podľa nároku 21.

23. Hostiteľská bunka obsahujúca expresný vektor podľa nároku 22.

24. Bunka podľa nároku 23, ktorou je bunka *E.coli*.

10 25. Farmaceutická kompozícia, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20 spolu s farmaceutický prijateľným riedidlom, konzervantom, sprostredkovateľom rozpúšťania, emulgátorom, adjuvantom a/alebo nosičom.

26. Modifikovaný peptidový produkt podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20 na použitie ako terapeutické alebo profylaktické činidlo.

15 27. Spôsob prípravy farmakologicky aktívnej zlúčeniny, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zahŕňa výber aspoň jedného randomizovaného peptidu, ktorý moduluje aktivitu proteínu, ktorý je predmetom záujmu prípravy farmakologického činidla, ktoré obsahuje aspoň jednu Fc doménu kovalentne viazanú k aspoň jednej aminokyselinovej sekvencii vybraného peptidu alebo peptidov, kde „peptid“ sa vzťahuje na molekulu obsahujúcu 2 až 40 aminokyselín.

20 28. Spôsob podľa nároku 27, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že peptid je vybraný postupom zahŕňajúcim skrining z fágovej knižnice (phage display library), knižnice prezentovanej v *E.coli*, ribozomálnej knižnice alebo chemickej peptidovej knižnice.

29. Spôsob podľa nároku 27 alebo 28, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že peptidom je randomizovaný EPO-mimetický peptid.

25 30. Spôsob podľa nároku 27 alebo 28, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že peptidom je randomizovaný TPO-mimetický peptid.

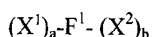
31. Spôsob podľa nároku 27 alebo 28, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že peptidom je randomizovaný IL-1 antagonistický peptid.

32. Spôsob podľa nároku 27 alebo 28, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že peptidom je randomizovaný GCSF-mimetický peptid.

30 33. Spôsob podľa nároku 27 alebo 28, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že peptidom je randomizovaný TNF-antagonistický peptid.

34. Spôsob podľa nároku 27 alebo 28, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že peptid je vybraný z tabuľky 4 až 20.

35 35. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 27 až 34, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že pripravená zlúčenina má všeobecný vzorec



alebo ide o jej multimér, kde F^1 je Fc doména;

40 X^1 a X^2 sú každý jednotlivo vybraný z

- $(L^1)_c-P-(L^1)_d-P^2$;

- $(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_c-P^3$; a

- $(L^1)_c-P^1-(L^2)_d-P^2-(L^3)_c-P^3-(L^4)_f-P^4$;

kde P^1 , P^2 , P^3 a P^4 sú vzájomne nezávislo randomizované sekvencie farmakologicky aktívnych peptidov;

45 L^1 , L^2 , L^3 a L^4 sú vzájomne od seba nezávislé linkery;

a, b, c, d, e, a f dosahujú nezávisle hodnoty 0 alebo 1, za predpokladu, že aspoň jeden z a alebo b je 1 a kde žiaden z X^1 a X^2 nie je natívny proteín.

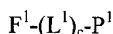
36. Spôsob podľa nároku 35, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že pripravovaná zlúčenina má vzorec



alebo



37. Spôsob podľa nároku 35, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že pripravovaná zlúčenina má vzorec



alebo

$$F^1-(L^1)_c-P^1-(L)^2_d-P^2.$$

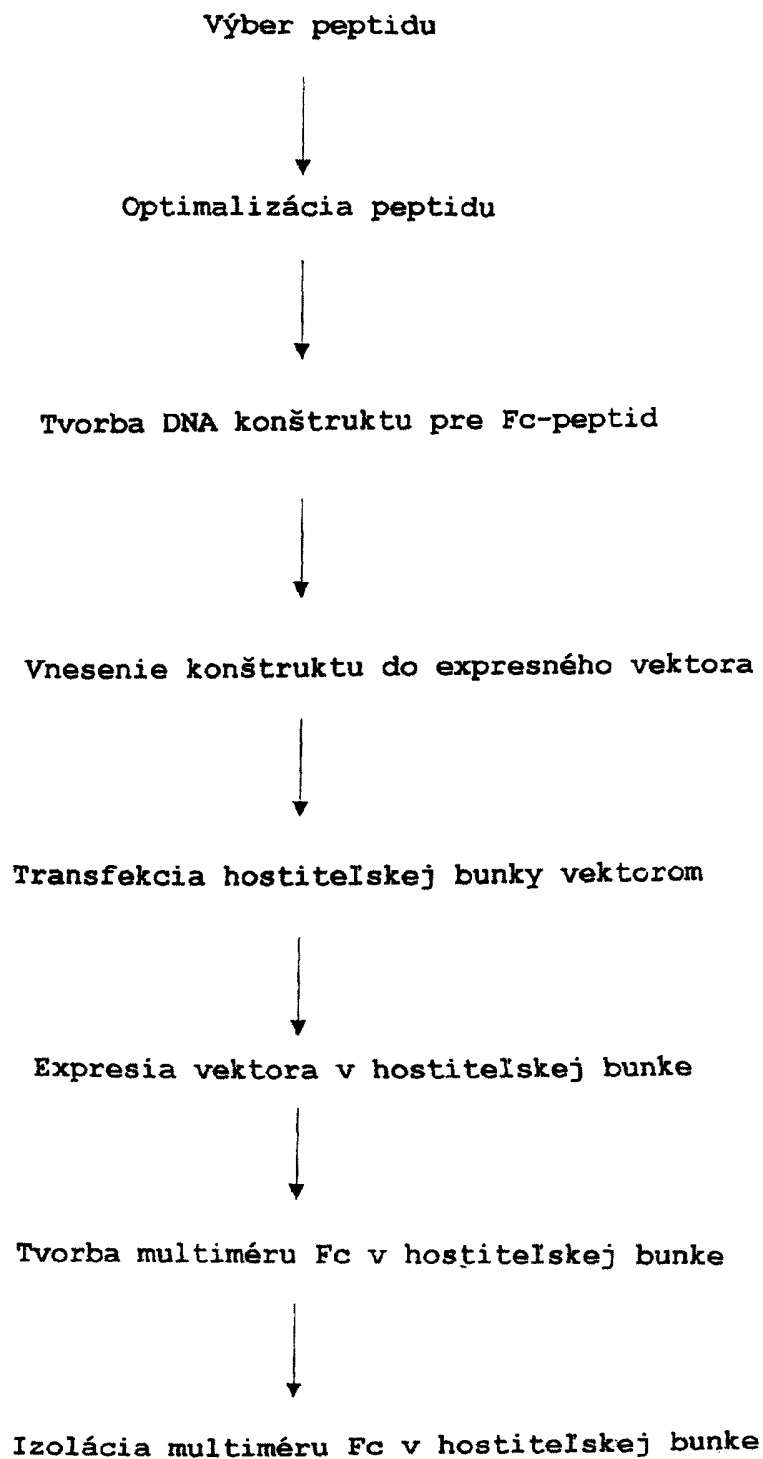
38. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 27 až 37, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že F^1 je Fc doména IgG.

5 39. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 27 až 37, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že F^1 je Fc doména IgG1.

40. Spôsob podľa ktoréhokoľvek z nárokov 27 až 37, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že F^1 obsahuje sekvenciu SEQ ID NO: 2.

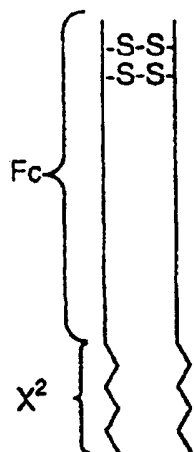
10

37 výkresov

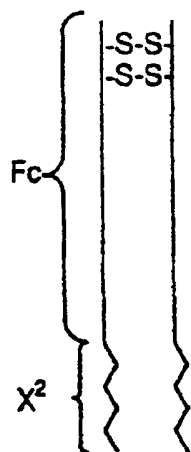


Obr. 1

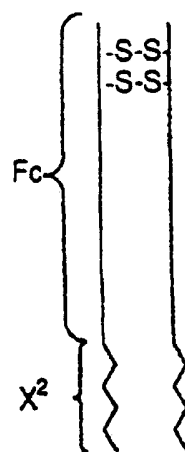
Obr. 2A



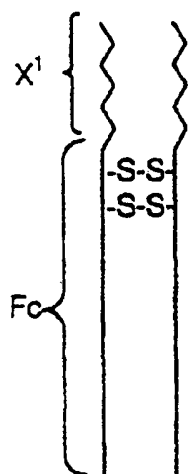
Obr. 2B



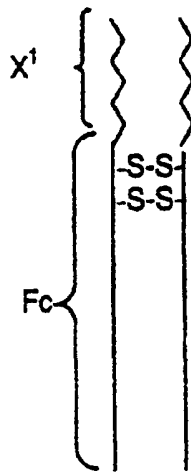
Obr. 2C



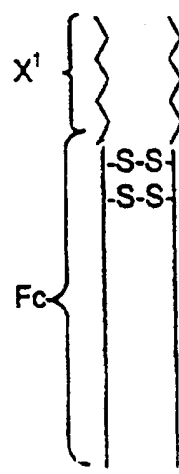
Obr. 2D



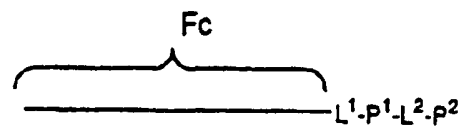
Obr. 2E



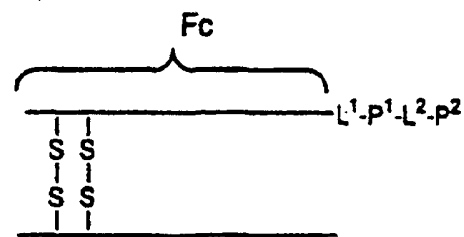
Obr. 2F



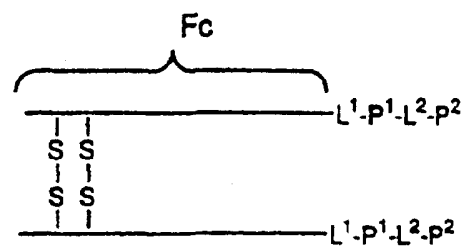
Obr. 3A



Obr. 3B

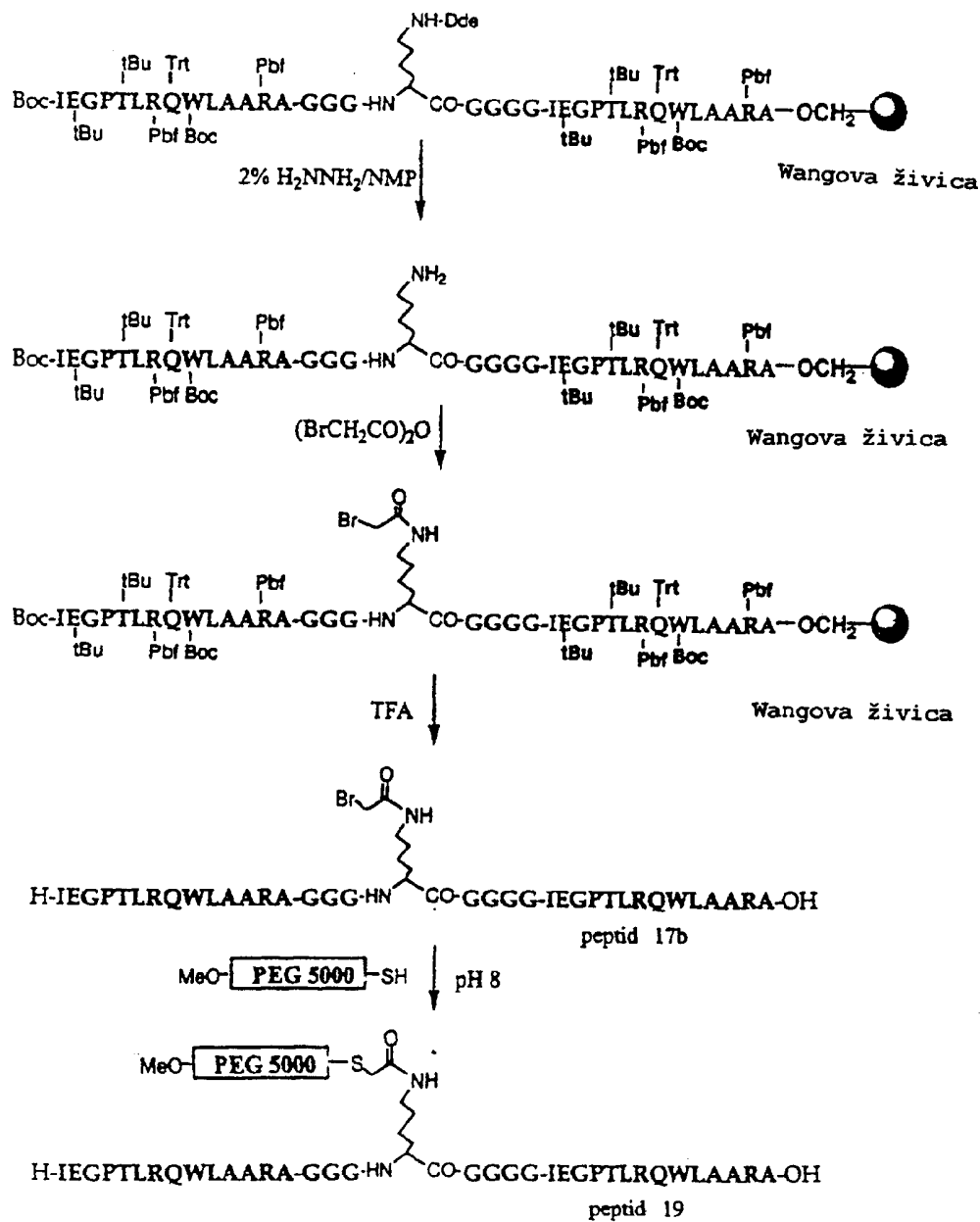


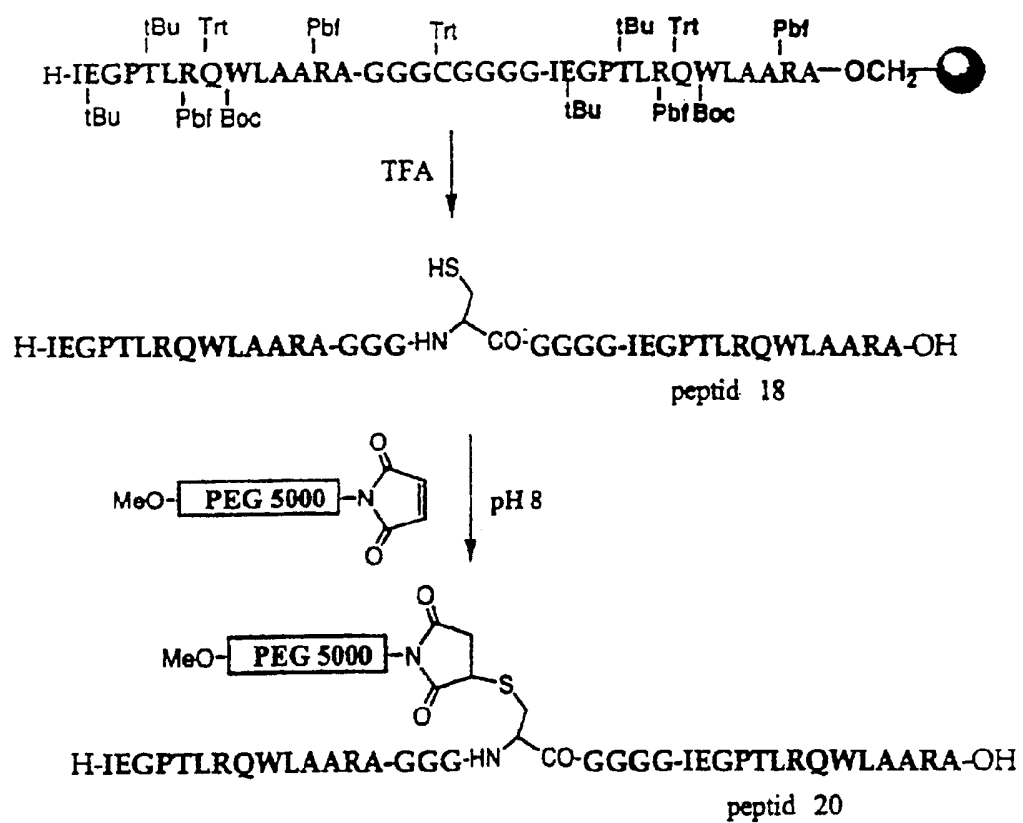
Obr. 3C



325

Obr. 5





Obr. 7

XbaI --

1 TCTAGATTGTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGGACAAAACACACATGTC 60
 AGATCTAAACAAAATTGATTAATTTCTCTCTTATTGTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAG
 M D K T H T C P -

51 CACCTTGTCCAGCTCCGGAACCTCGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAC 120
 GTGGAACAGGTCGAGGCCTTGAGGACCCCTGGCAGTCAGAAGGAGAAGGGGGTTTTG
 P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P -

121 CCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGACGTGA 180
 GGTTCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGAAGTCCAGTGTACGACCAACCACTGCACT
 K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S -

181 GCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG 240
 CGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTAC
 H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A -

241 CCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCA 300
 GGTTCGTGTTTCGGCGCCCTCTCGTCATGTTGTCGTGCATGGCACACCACTCCGAGGAGT
 K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T -

301 CCGTCTGTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAG 360
 GGCAGGACGTGCTCTGACCGACTTACCGTTCTCTCATGTTACGTTCCAGAGGTTGTTTC
 V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A -

361 CCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC 420
 GGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTGGTAGAGGTTTCGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTG
 L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q -

421 AGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCT 480
 TCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGACTGGTCTTGGTCCAGTCCGACTGGA
 V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C -

481 GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC 540
 CGGACCAAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGGCACCTCACCTCTCGTTACCCGTCG
 L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P -

541 CGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCT 600
 GCCTCTTGTGATGTTCTGGTGGGAGGGCAGCACTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGA
 E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y -

601 ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAAAGCTTCTCATGCTCCG 660
 TGTCGTTGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGC
 S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V -

661 TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA 720
 ACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCAT
 M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K -

721 AAGGTGGAGGTGGTGGTATCGAAGTCCGACTCTGCGTCAGTGGCTGGCTGCTCGTGCTT 780
 TTCCACCTCCACCACCATAGCTTCCAGGCTGAGACGCAGTCACCGACCGACGAGCAGAA
 G G G G G I E G P T L R Q W L A A R A -

BamHI
 AATCTCGAGGATCC
 781 TTAGAGCTCCTAGG 794

Obr. 8

XbaI
 1 TCTAGATTTGTTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGGACAAAACACACATGTC
 AGATCTAAACAAAATTGATTAATTTCTCTCTTATTGTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAG
 M D K T H T C P

61 CACCTTGTCCAGCTCCGGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAC
 GTGGAACAGGTGAGGCTTGAGGACCCCTGGCAGTCAGAAGGAGAAGGGGGTTTTG
 P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P

121 CCAAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA
 GGTTCCTGTGGAGTACTAGAGGGCTGGGACTCCAGTGTACGCACCACCACCTGCACT
 K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S

181 GCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG
 CGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATGCACCTGCCGCACCTCCAGTATTAC
 H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A

241 CCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCA
 GGTTCCTGTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCGTGCATGGCACACCACTCGCAGGAGT
 K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T

301 CCGTCTGACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCCAACAAAG
 GGCAGGACGTGGTCTGTACCGACTTACCGTTCCTCATGTTACGTTCCAGAGGTGTTTC
 V L H Q D W L N G R E Y K C K V S N K A

361 CCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAACAC
 GGGAGGGTCCGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTTCGGTTCCCGTCCGGGCTCTTGGTG
 L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q

421 AGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCT
 TCCACATGTGGGACGGGGTAGGGCCCTACTCGACTGGTCTTGGTCCAGTCCGACTGGA
 V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C

481 GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC
 CGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGGCACCTCACCTCTCGTTACCCGTCG
 L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P

541 CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTCTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTCT
 GCCTCTTGTGATGTTCTGGTCCGAGGGCAGCACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGA
 E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y

601 ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTTCTCTCATGCTCCG
 TGTCTGTTGAGTGGCAGCTGTTCTCGTCCACCGTCTGCTCCCTCCAGAAGAGTACGAGGC
 S K L T V D K S R W Q Q C N V F S C S V

661 TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTA
 ACTACGTAATCCGAGACGTGTTGGTGTATGTGCTCTTCTCGGAGAGGACAGAGGCCCAT
 M H E A L H N R Y T Q K S L S L S P G K

721 AAGTGGAGGTGGTGGTATCGAAGTCCGACTCTGCGTCAGTGGCTGGCTGCTGCTG
 TTCCACCTCCACCACATAGCTTCCAGGCTGAGACGCGAGTCACCGACGACGACGACGAC
 G G G G I E G P T L R Q W L A A R A G

781 GTGGTGGAGGTGGCGCGGAGGTATTGAGGGCCCAACCTTCGCCAATGGCTTGACGAC
 CACCACCTCCACCGCCCTCCATAACTCCCGGTTGGGAAGCGGTTACCGAACCTCGTG
 G G G G G G I E G P T L R Q W L A A R

BamHI
 841 CCGCATTAATCTCGAGGATCCG
 CGCGTATTAGAGCTCCTAGGC

A . .

Obr. 9

XbaI
 1 TCTAGATTGTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGATCGAAGGTCGACTCTGC
+..... 60
 AGATCTAAACAAAATTGATTAATTTCTCTCTTATTGTATACTAGCTTCCAGGCTGAGACG
+..... M I E G P T L R .

61 GTCAGTGGCTGGCTGCTCGTGGCGGTGGCGGAGGGGGTGGCATTGAGGGCCCAA
+..... 120
 CAGTCACCGACCGACGACGACGACCGCCACCACCGCTCCCGACCGTAACCTCCGGGTT
+..... Q W L A A R A G C G G G G G G I E G P T .

121 CCCTTCGCCAATGGCTTGCAGCACGCGCAGGGGGAGCGGTGGGGACAAAACACACAT
+..... 180
 GGAAGCGGTTACCGAACGTCGTGGCGCTCCCGCTCCCGCACCGCTGTTTGTAGTGTGA
+..... L R Q W L A A R A G G G G G G D K T H T C .

181 GTCCACCTTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTTTCTCTTCCCCCAA
+..... 240
 CAGGTGGAACGGTCTGAGGACCTTGGGACCGCTCCAGTCAAAAGGAGAAGGGGGGTT
+..... P P C P A P E L L G G P S V F L P P P K .

241 AACCCAAAGACACCGCTCATGATCTCCCGGACCGCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGACG
+..... 300
 TTGGGTTCTGTGGGAGTACTAGAGGGCTGGGGACTCCAGTGTACCGACCGACCTGTC
+..... P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V .

301 TGAGCCACGAAGACCGCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA
+..... 360
 ACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATGCACCTGCCGACCTCCACGTAT
+..... S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N .

361 ATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCC
+..... 420
 TACGGTTCTGTTCGGCGCCCTCTCTGTCATGTTGTCGTGCTGACACACCGTCCGAGG
+..... A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L .

421 TCACCGTCTCTGACACGAGGACTGGCTGAATGCCAAGGAGTACAAGTCCAAGGTCTCCAACA
+..... 480
 AGTGGCAGGACGTGGTCTGACCGACTTACCGTTCTCTCATGTTACGTTCCAGAGGTTGT
+..... T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K .

481 AAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
+..... 540
 TTCGGAGGGTCCGGGCTAGCTCTTTTGGTGGAGGTTTCGGTTTCCCGTCCGGGGCTCTTG
+..... A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P .

541 CACAGGTGTACACCGTCCCGCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCGCTGA
+..... 600
 GTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGACTGGTCTTGGTCCAGTCCGACT
+..... Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T .

601 CCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC
+..... 660
 GGACGGACCAAGTTTCCGAAGATAGGTCGCTGTAGCGGCACCTCACCGTCTCGTTACCCG
+..... C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q .

661 AGCCGGAGAACAACTACAAGACCGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC
+..... 720
 TCGGCTCTTGTGTGATGTTCTGGTGGAGGGCAGCACCTGAGGCTCCCGAGGAAGAAGG
+..... P E N N Y K T T P P V L D S D G S F P L .

721 TCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT
+..... 780
 AGATGTCGTTGAGTGGACCTGTTCTGTCACCGCTGCTCCCTTGCAGAAAGATACGA
+..... Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S .

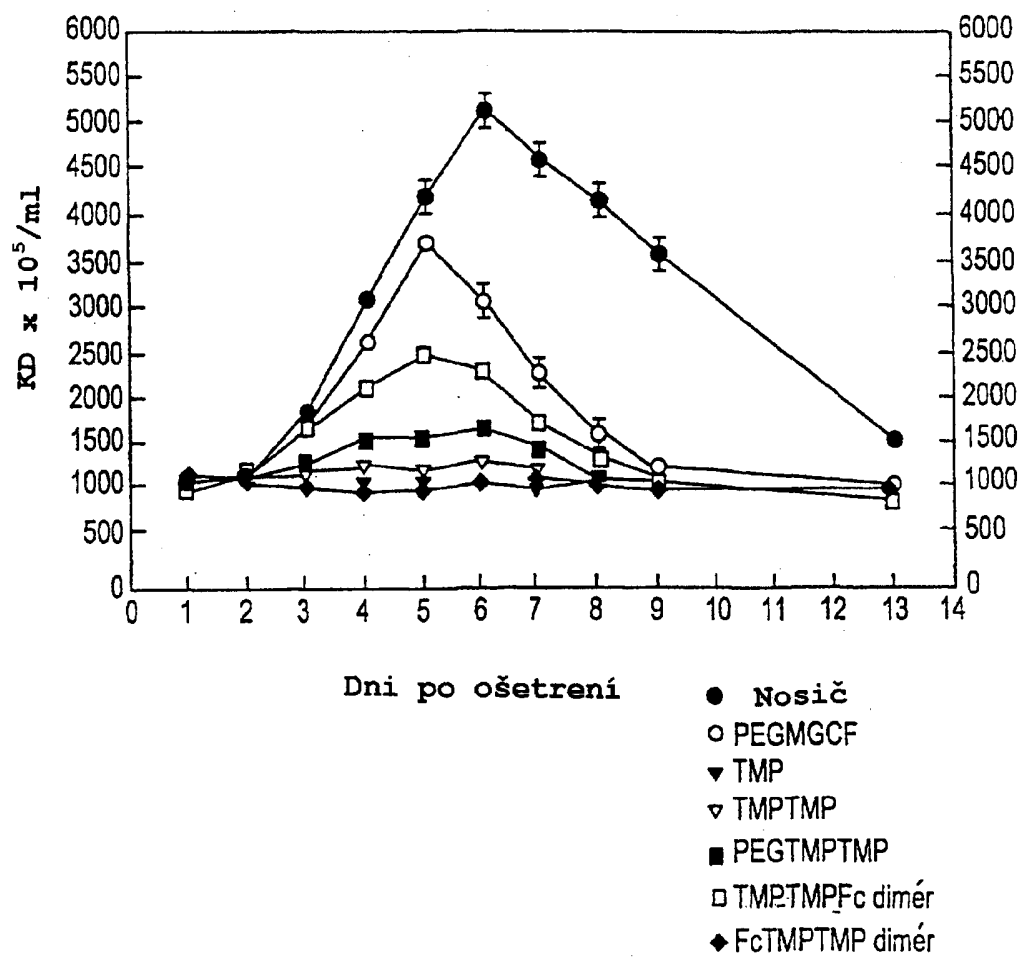
781 CCGTGTATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
+..... 840
 GGCACCTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGTATGTCGCTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCC
+..... V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G .

BanHI
 841 CTAAATTAATGATCC
+..... 855
 CATTATTACCTAGG
+..... K .

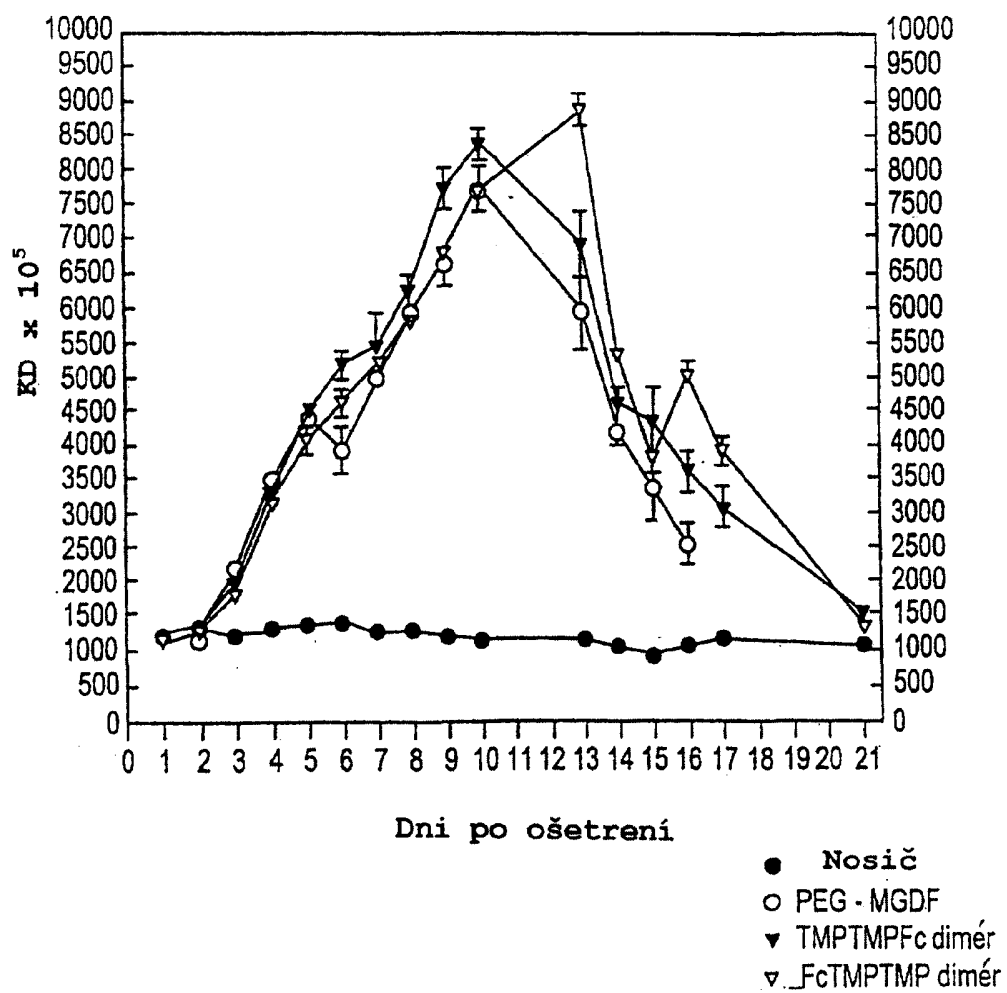
Obr. 10

[illegible]

Obr. 11



Obr. 12



Obr. 13

XbaI

1 TCTAGATTGTTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGGACAAAACACACATGTC
 AGATCTAAACAAAATTGATTAATTCCTCCTTATTGTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAG
 CACCTTGTCCAGCTCCGGAACCTCGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAAC
 GTGGAACAGGTCGAGGCCTTGAGGACCCCTGGCAGTCAGAAGGAGAAGGGGGTTTTG
 P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P
 CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA
 GGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCAGTGTACGCACCACCACCTGCACCT
 K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S
 GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG
 CGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAGTTGACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTAC
 H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A
 CCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTACGGTCTCTCA
 GGTTCGTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTGTCGTGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGT
 K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T
 CCGTCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGTCCTCCAACAAAG
 GGCAGGACGTGGTCTGACCGACTTACCGTTCCTCATGTTACGTTCCAGAGGTTGTTTC
 V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A
 CCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC
 GGGAGGGTCGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTTCGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTG
 L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q
 AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCT
 TCCACATGTGGACGGGGTAGGGCCCTACTCGACTGGTCTTGGTCCAGTCGGACTGGA
 V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C
 GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGCAATGGGCAGC
 CGGACCAAGTTTCGAAGATAGGTCGCTGTAGCGGCACCTCACCTCTCGTTACCGGTG
 L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P
 CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCT
 GCCTCTTGTGATGTTCTGGTGGGAGGGCAGCACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGA
 E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y
 ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG
 TGTGTTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTCGTCCTTGCAGAAGAGTACGAGGC
 S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V
 TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA
 ACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGTGTCGCTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCAT
 M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K
 AAGGTGGAGGTGGTGGTGGAGGTACTTACTCTTCCCACTTCCGCCCCGTGACTTGGGTTT
 TTCCACCTCCACCACCACCTCCATGAATGAGAACGGTGAAGCCGGGCGACTGAACCCAAA
 G G G G G G G T Y S C H F G P L T W V C

BamHI

GCAAACCGCAGGGTGGTTAATCTCGTGGATCC
 CGTTTGGCGTCCCACCAATTAGACCACTAGG
 K P Q S G

Obr. 14

XbaI
|

1 TCTAGATTGTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGGGAGGTACTTACTCTTGCC
60 AGATCTAAACAAAATTGATTAATTCCTCCTTATTGTATACCTCCATGAATGAGAACGG
M G G T Y S C H

61 ACTTCGGCCCCGCTGACTTGGGTATGTAAGCCACAAGGGGGTGGGGGAGCGGGGGGACA
120 TGAAGCCGGGCGACTGAACCCATACATTGCGGTGTTCCCCACCCCTCCGCCCCCTGT
F G P L T W V C K P Q G G G G G G D K

121 AAATCACAACATGTCCACCTTGGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTTTTC
180 TTTGAGTGTGTACAGTGGAACGGGTGCTGGACTTGAGGACCCCTGGCAGTCAAAAGG
T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L

181 TCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCG
240 AGAAGGGGGGTTTGGGTTCTCTGGGAGTACTAGAGGCGCTGGGGACTCCAGTGTACCG
F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V

241 TGCTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
300 ACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATGCACCTGCCG
V V D V S H E D P E V K F N W Y V D G V

301 TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG
360 ACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCGTGCATGGCAC
E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V

361 TGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGACCCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCA
420 ACCAGTCGACAGGAGTGGCAGGACGTGGTCTGACCGACTTACCGTTCTCATGTTACGT
V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K

421 AGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGC
480 TCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTTCGGTTTCCCG
V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q

481 AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACC
540 TCGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGTAGGGCCCTACTCGACTGGTTCTTGG
P R E P Q V Y T L P P S R D E L T K N Q

541 AGGTACGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG
600 TCCAGTCGGACTGGACGGACCACTTTCGGAAGATAGGGTGGCTGTAGCGGCACCTCACCC
V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E

501 AGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGGTGGACTCCGACG
560 TCTCGTTACCCGTCGGCTCTTGTGATGTTCTGGTGGGAGGGCAGGACCTGAGGCTGC
S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G

561 GCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG
720 CGAGGAAGAAGGAGATGTGTTGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTCTGTCCTTGC
S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G - N V

721 TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCGAGAAGAGCCTCT
780 AGAAGACTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGTGTCGCTCTTCTCGGAGA
F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S

BamHI
|

781 CCCTGTCTCCGGGTAAATAATGGATCC
307 GGGACAGAGGCCCATTTATTACCTAGG
L S P G K

Obr. 15

XbaI

1 TCTAGATTGAGTTTAACTTTTAGAAGGAGGAATAAAATATGGGAGGTACTTACTCTTG 60
 AGATCTAAACTCAAAATTGAAAATCTTCTCCTTATTTTATACCTCCATGAATGAGAAC
 M G G T Y S C -
 61 CCACCTTCGGCCCACTGACTTGGGTTTGCAAACCGCAGGTGGCGGGCGGGCGGGGGTGG 120
 GGTGAAGCGGGTGACTGAACCAAACGTTTGGCGTCCACCGCGCGCGCGCGCGCCACC
 H F G P L T W V C K P Q G G G G G G G G -
 121 TACCTATTCTCTGTCATTTTGGCCCGCTGACCTGGGTATGTAAGCCACAAGGGGGTGGGG 180
 ATGGATAAGGACAGTAAACCGGCGGACTGGACCCATACATTGGGTGTTCCCCCACCCTCC
 T Y S C H F G P L T W V C K P Q G G G G -
 181 AGCGGGGGGGGACAAAATCACACATGTCCACCTTGGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGG 240
 TCCGCCCCCTGTTTGGAGTGTGTACAGGTGGAACGGGTGGTGGACTTGAGGACCCCCC
 G G G D K T H T C P P C P A P E L L G G -
 241 ACCGTCAGTTTCTCTCTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCC 300
 TGGCAGTCAAAAGGAGAAGGGGGGTTTGGGTCTCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGG
 P S V F L P P P K P K D T L H I S R T P -
 301 TGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTG 360
 ACTCCAGTGTACGCACCACCACTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGAC
 E V T C V V V D V S H E D P E V K F N W -
 361 GTACCTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCGGGGAGGAGCAGTACAA 420
 CATGCACCTGCCGACCTCCACGTATTACGGTCTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTT
 Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N -
 421 CAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA 480
 GTCGTGTCATGGCACACCACTGCGAGGAGTGGCAGGACGTGGTCTGACCGACTTACCGTT
 S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K -
 481 GGAGTACAAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTC 540
 CCTCATGTTCAAGTTCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAG
 E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S -
 541 CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGA 600
 GTTTCGGTTTCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGTAGGGCCCTACT
 K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E -
 601 GCTGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCGTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACAT 660
 CGACTGGTTCCTGCTCCAGTCCGACTGGACGGACAGTTTCCGAAGATAGGGTCCGTGTA
 L T X N Q V S L T C L V K G F Y P S D I -
 661 CGCCCTGGAGTGGGAGGCAATGGGCAAGGAGAACTACAAGACCACGCTCCCGT 720
 GCGGCACCTCACCTCTCTGTTACCCGTCGGCTCTTGTGTATGTTCTGGTCCGAGGGCA
 A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V -
 721 GCTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG 780
 CGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTGAGTGGACCTGTTCTCGTCCAC
 L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W -
 781 GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC 840
 CGTCTCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTCTTGGTGTGTG
 Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T -
 841 GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATAATGGATCC 881
 CGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTATTACCTAGG
 Q K S L S L S P G K -

BamHI

1. TCTAGATTGTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGGACAAAACCTCACACATGTC
AGATCTAAACAAATTGATTAAATTCCTCCTTATTGTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAG 50

841 TGACCTGGGTATGTAAGCCACAGGGGGTTAATCTCGAGGATCC 884
+.....+.....+.....
 ACTGGAGCCCATACATTGGGTGTTCCGGCGCAATTAGAGCTCCTAGG
 T W V C K P Q G G *

Obr. 17A

[AatII sticky end] 5' GCGTAACGTATGCATGGTCTCC-
(position #4358 in pAMG21) 3' TGCACGCATTGCATACGTACCAGAGG-

-CCATGCGAGAGTAGGGAAGTCCAGGCATCAAATAAAACGAAAGGCTCAGTCGAAAGACT-
-GGTACGCTCTCATCCCTTGACGGTCCGTAGTTTATTTTGCTTTCCGAGTCAGCTTTCTGA-
-GGGCCTTTTCGTTTTATCTGTTGTTTGTGCGGTGAACGCTCTCCTGAGTAGGACAAATCCGC-
-CCCGGAAAGCAAAATAGACAACAACAGCCACTTGCAGAGGAGTCACTCCTGTTTAGGCG-
-CGGGAGCGGATTTGAACGTTGCGAAGCAACGGCCCGGAGGGTGGCGGGCAGGACGCCCGC-
-GCCCTCGCTAAACTTGCAACGCTTCGTTGCCGGGCTCCCACCGCCGCTCCTGCCGGCG-
-CATAAACTGCCAGGCATCAAATTAAGCAGAAGGCCATCCTGACGGATGGCCTTTTTCGCT-
-GTATTTGACGGTCCGTAGTTTAATTCGCTCTCCGGTAGGACTGCCTACCGGAAAAACGCA-

AatII

-TTCTACAACTCTTTTGTTTATTTTCTAAATACATTCAAATATGGACGTCGTACTTAAC-
-AAGATGTTTGAGAAAACAAATAAAAAGATTTATGTAAGTTTATACCTGCAGCATGAATTG-
-TTTTAAAGTATGGGCAATCAATTGCTCCTGTTAAATTCCTTTAGAAATACTTTGGCAGC-
-AAAATTTACATACCCGTTAGTTAACGAGGACAATTTTAACGAAATCTTTATGAAACCGTCG-
-GGTTGTTGTATTGAGTTTCATTTGCGCATTGGTTAAATGGAAAGTGACCGTGCGCTTAC-
-CCAAACAACATAACTCAAAGTAAACGCGTAACCAATTTACCTTTCACTGGCACGCGAATG-
-TACAGCCTAATATTTTTGAAATATCCCAAGAGCTTTTTCCTTCGCATGCCCACGCTAAAC-
-ATGTCGGATTATAAAAACTTTATAGGGTTCTCGAAAAAGGAAGCGTACGGGTGCGATTG-
-ATTCTTTTTCTCTTTTGTTAAATCGTTGTTTGATTATTATTGCTATATTTATTTTC-
-TAAGAAAAAGAGAAAACCAATTTAGCAACAACTAAATAATAAACGATATAAATAAAAG-
-GATAATTATCAACTAGAGAAGGAACAATTAATGGTATGTTTCATACACGCATGTAAAAATA-
-CTATTAATAGTTGATCTCTTCTTGTAAATTACCATACAAGTATGTGCGTACATTTTTAT-
-AACTATCTATATAGTTGTCTTTCTCTGAATGTGCAAACTAAGCATTCCGAAGCCATTAT-
-TTGATAGATATATCAACAGAAAGAGACTTACACGTTTGTATTGTAAGGCTTCGGTAATA-
-TAGCAGTATGAATAGGGAACATAACCCAGTGATAAGACCTGATGATTTGCTTCTTTAA-
-ATCGTCATACTTATCCCTTTGATTTGGGTCACTATTCTGGACTACTAAAGCGAAGAAATT-
-TTACATTTGGAGATTTTTTATTTACAGCATTGTTTTCAAATATATTCCAATTAATCGGTG-
-AATGTAAACCTCTAAAAATAAATGTCGTAACAAAAGTTTATATAAGGTTAATTAGCCAC-
-AATGATTGGAGTTAGAATAATCTACTATAGGATCATATTTTATTAAATTAGCGTCATCAT-
-TTACTAACCTCAATCTTATTAGATGATATCCTAGTATAAAATAATTTAATCGCAGTAGTA-
-AATATTGCCTCCATTTTTTAGGGTAATTATCCAGAATTGAAATATCAGATTTAACCATAG-
-TTATAACGGAGGTAAAAATCCCATTAATAGGTCTTAACCTTATAGTCTAAATTGGTATC-
-AATGAGGATAAATGATCGCGAGTAAATAATATTCACAATGTACCATTTTAGTCATATCAG-
-TTACTCCTATTTACTAGCGCTCATTTATATAAGTGTTACATGGTAAATCAGTATAGTC-
-ATAAGCATTGATTAATATCATTATTGCTTCTACAGGCTTTAATTTTATTAATTATTCTGT-
-TATTCGTAACATAATTATAGTAATAACGAAGATGTCCGAAATTAAAAATAATTAATAAGACA-
-AAGTGTCGTCGGCATTATGTCTTTCATACCCATCTCTTTATCCTTACCTATTGTTTGTC-
-TTCACAGCAGCCGTAAATACAGAAAGTATGGGTAGAGAAATAGGAATGGATAACAAACAG-
-GCAAGTTTTTCGTTGTTATATATCATTAACCGGTAATAGATTGACATTTGATTCTAATAA-
-CGTTCAAAACGCACAATATATAGTAATTTGCCATTATCTAACTGTAAACTAAGATTATT-

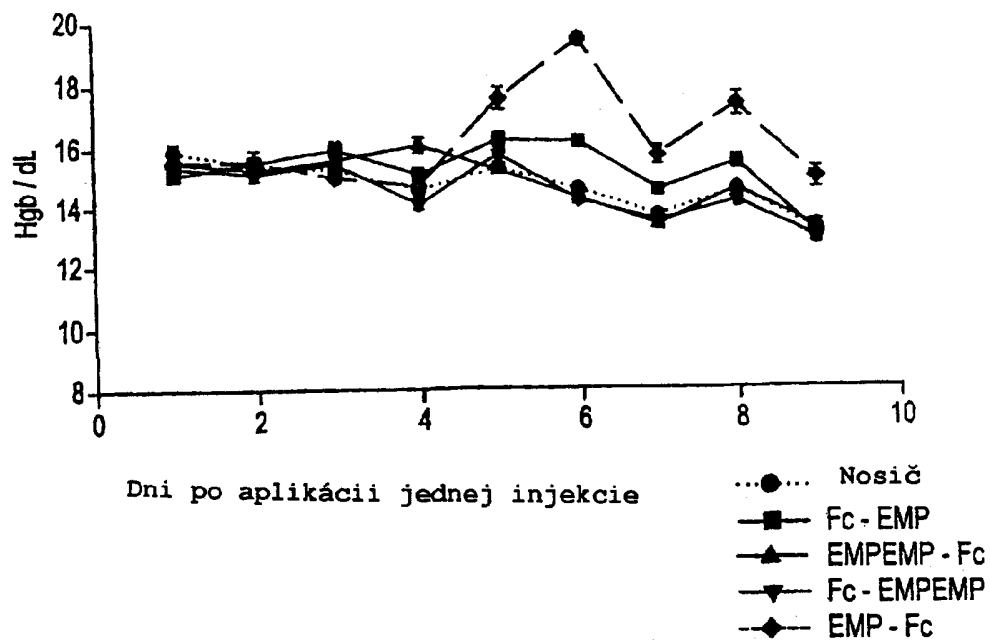
Obr. 17B

-ATTGGATTTTGTGCACACTATTATATCGCTTGAAATACAATTGTTTAAACATAAGTACCTG-
 -TAACCTAAAAACAGTGTGATAATATAGCGAACTTTATGTTAACAAATTGTATTCATGGAC-
 -TAGGATCGTACAGGTTTACGCAAGAAAATGGTTTGTATAGTCGATTAATCGATTTGATT-
 -ATCCTAGCATGTCCAAATGCGTTCTTTTACCAAACAATATCAGCTAATTAGCTAAACTAA-
 -CTAGATTTGTTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGGTTAACGCGTTGGAATTCGA-
 -GATCTAAACAAAATTGATTAATTCCTCCTTATTGTATACCAATTGCGCAACCTTAAGCT-

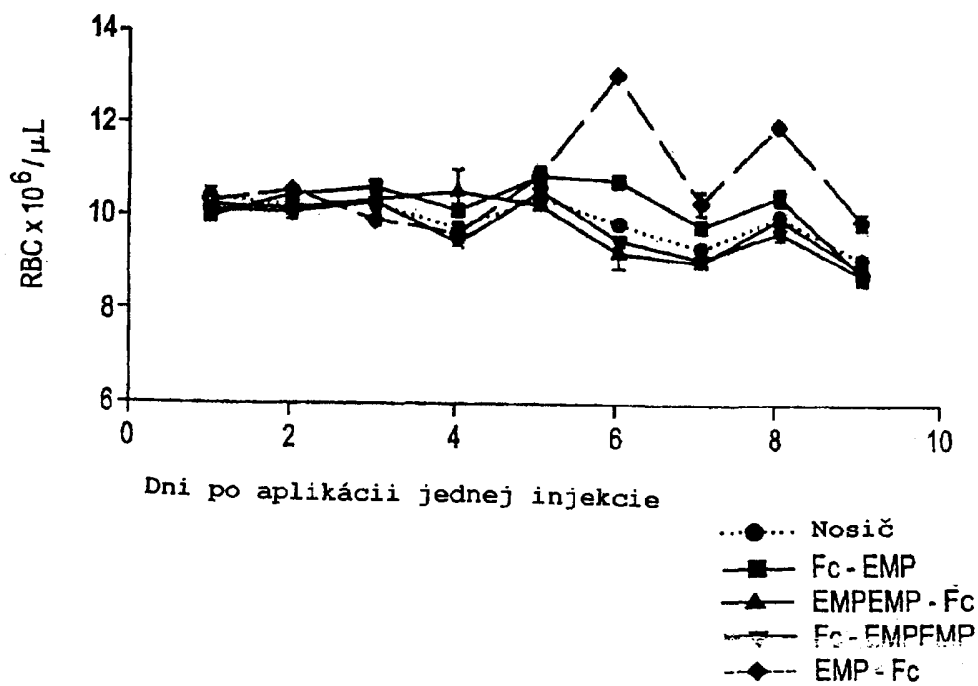
SacII

-GCTCACTAGTGTGCGACCTGCAGGGTACCATGGAAGCTTACTCGAGGATCCGCGGAAAGAA-
 -CGAGTGATCACAGCTGGACGTCCCATGGTACCTTCGAATGAGCTCCTAGGCGCCTTTCTT-
 -GAAGAAGAAGAAGAAAGCCCCGAAAGGAAGCTGAGTTGGCTGCTGCCACCGCTGAGCAATA-
 -CTTCTTCTTCTTCTTTTCGGGCTTTCCTTCGACTCAACCGACGACGGTGGCGACTCGTTAT-
 -ACTAGCATAACCCCTTGGGGCCTCTAAACGGGTCTTGAGGGGTTTTTTGCTGAAAGGAGG-
 -TGATCGTATTGGGGAACCCCGGAGATTTGCCAGAACTCCCCAAAAAACGACTTTCCTCC-
 -AACCGCTCTTCACGCTCTTCACGC 3' (SacII sticky end)
 -TTGGCGAGAAGTGCGAGAAGTG 5' (Miesto #5904 VpAMG21)

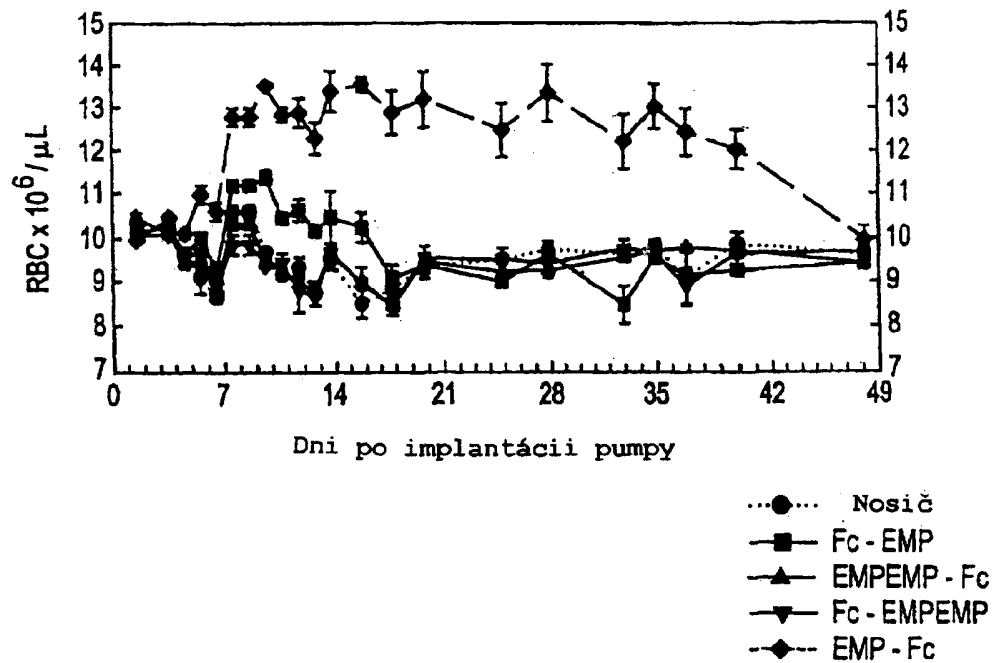
Obr. 18A-1



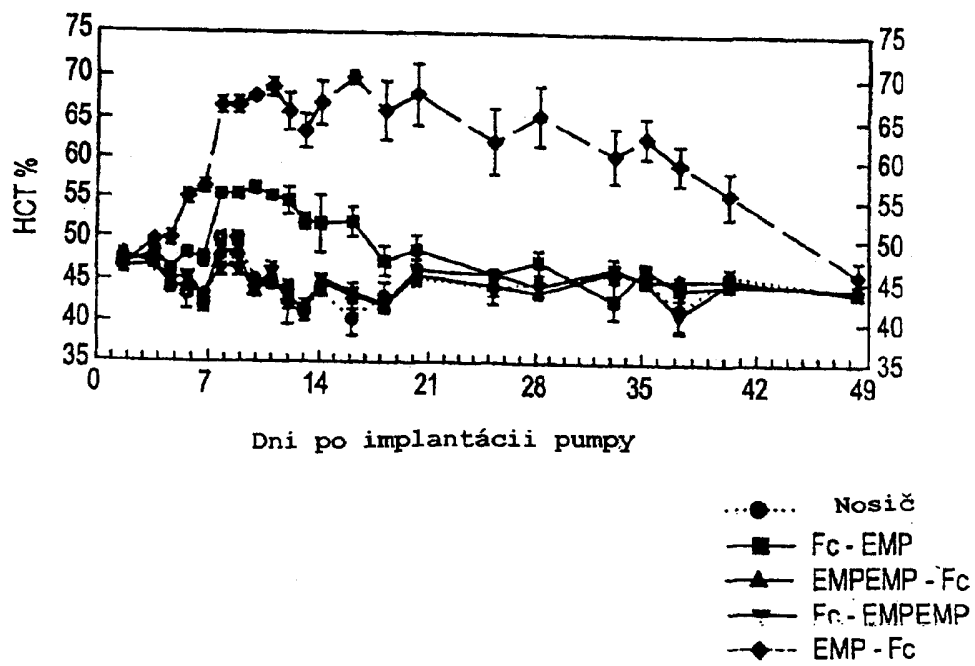
Obr. 18A-2



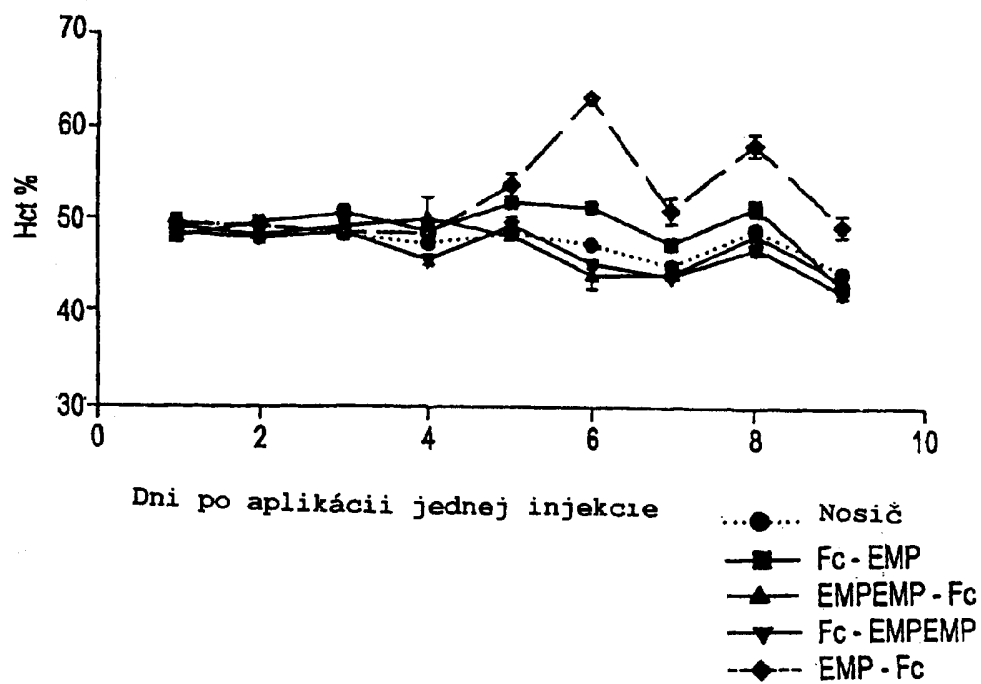
Obr. 18B-2



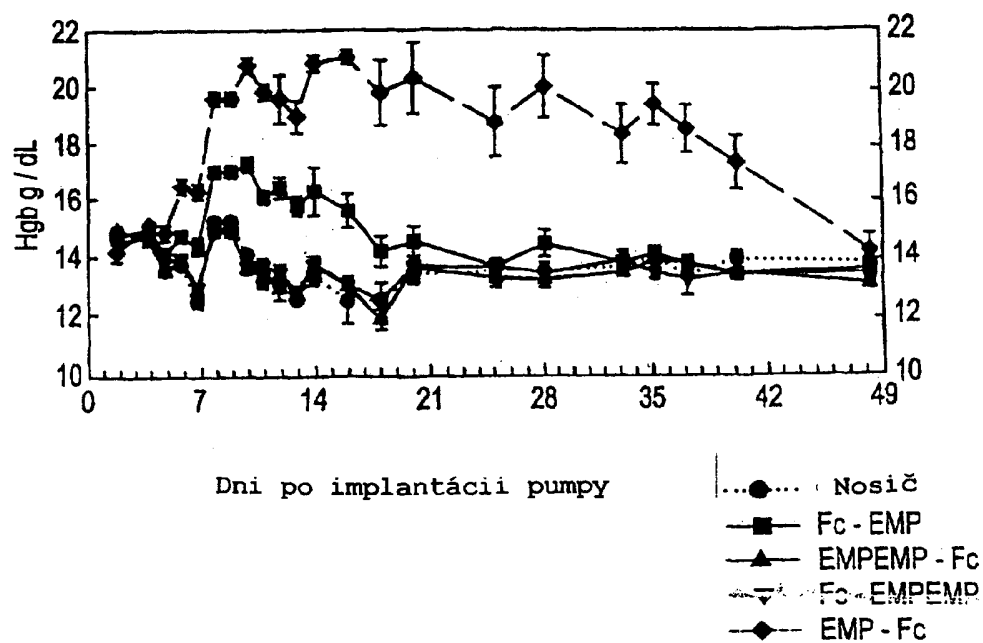
Obr. 18B-3



Obr. 18A-3



Obr. 18B-1



Obr. 19A

NdeI

```

1 CATATGGACAAAACCTCACACATGTCCACCTTGTCCAGCTCCGGAACCTCTGGGGGACCG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
60 GTATACCTGTTTGTAGTGTGTACAGGTGGAACAGGTCGAGGCCCTTGAGGACCCCTGGC

a      M D K T H T C P P C P A P E L L G G P -

61 TCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
120 AGTCAGAAGGAGAAGGGGGTTTGGGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTC

a      S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E -

121 GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
180 CAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG

a      V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y -

181 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
240 CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCG

a      V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S -

241 ACGTACCGTGTGGTTCAGCGTCCCTACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
300 TGCATGGCACACCCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCTGACCGACTTACCGTTCCTC

a      T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E -

301 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
360 ATGTTACAGTTCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTT

a      Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K -

361 GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
420 CGGTTTCCCGTCCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGAC

a      A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L -

421 ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
480 TGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGG

a      T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A -

481 GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
540 CACCTCACCCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTGATGTTCTGGTGGGAGGGCACCAG

a      V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L

541 GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
600 CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC

a      D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q

```

Obr. 19B

```

CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
601 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 650
GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC
a      Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q .

AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGTGGAGGTGGTGGTGACTTCCTGCCGCACTAC
661 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 720
TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTCCACCTCCACCACCACTGAAGGACGGCGTGATG
a      K S L S L S P G K G G G G G D F L P H Y .

                                BamHI
                                |
AAAAACACCTCTCTGGGTCACCGTCCGTAATGGATCC
721 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 757
TTTTTGTGGAGAGACCCAGTGGCAGGCATTACCTAGG
a      K N T S L G H R P *

```

345

Obr. 20B

```

601 GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 660
CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC

a   D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q -

661 CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 720
GTCCCCCTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC

a   Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q -

```

```

                                BamHI
                                |
721 AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAATGGATCCGCGG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 761
TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTATTACCTAGGCGCC

a   K S L S L S P G K *

```

Obr. 21A

NdeI
 1 CATATGGACAAACTCACACATGTCCACCTTGTCAGCTCCGGAACCTCTGGGGGGACCG
 GTATACCTGTTTGTGAGTGTGTACAGGTGGAACAGGTCGAGGCCTTGAGGACCCCCCTGGC 60

a M D K T H T C P P C P A P E L L G G P .

61 TCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
 AGTCAGAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTC 120

a S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E .

121 GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
 CAGTGACGCACCAACCTGCACCTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG 180

a V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y .

181 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
 CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTGC 240

a V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S .

241 ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
 TGCATGGCACACCAAGTCGAGGAGTGGCAGGACGTGGTCTGACCGACTTACCGTTCCTC 300

a T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E .

301 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
 ATGTTACAGTTCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTT 360

a Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K .

361 GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
 CGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGAC 420

a A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L .

421 ACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCC
 TGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAAGTTTCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGG 480

a T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A .

481 GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
 CACCTCACCCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTGATGTTCTGGTGCGGAGGGCACGAC 540

a V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L

541 GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
 CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC 600

a D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q .

Obr. 21B

```

601 CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 660
GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC

a   Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q .

AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGTGGAGGTGGTGGTTTCGAATGGACCCCGGGT
661 -----+-----+-----+-----+-----+ 720
TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTCCACCTCCACCACCAAGCTTACCTGGGGCCCA

a   K S L S L S P G K G G G G G F E W T P G

                                BamHI
                                |
TACTGGCAGCCGTACGCTCTGCCGCTGTAATGGATCCCTCGAG
721 -----+-----+-----+-----+ 763
ATGACCGTCGGCATGCGAGACGGCGACATTACCTAGGGAGCTC

a   Y W Q P Y A L P L *

```


Obr. 22A

OBF. 22A

NdeI
|

1 CATATGTTCTGAATGGACCCCGGGTTACTGGCAGCCGTACGCTCTGCCGCTGGGTGGAGGC 60
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
GTATACAAGCTTACCTGGGGCCCAATGACCGTCGGCATGCGAGACGGCGACCCACCTCCG

a M F E W T P G Y W Q P Y A L P L G G G .

61 GGTGGGGACAAAACCTCACACATGTCCACCTTGCCACACCTGAACTCTGGGGGGACCG 120
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
CCACCCCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACGGGTCGTGGACTTGAGGACCCCTGCG

a G G D K T H T C P P C P A P E L L G G P .

121 TCAGTTTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG 180
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
AGTCAAAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCTGTGGGAGTACTAGAGGGCTGGGGACTC

a S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E .

181 GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC 240
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
CAGTGTACGCACCACCACCTGCACCTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG

a V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y .

241 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC 300
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCTG

a V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S .

301 ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG 360
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
TGCATGGCACACCAGTCGCGAGGAGTGGCAGGACGTGGTCTGACCGACTTACCGTTCTCTC

a T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E .

361 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA 420
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
ATGTTACAGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTGGTAGAGGTTT

a Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K .

421 GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG 480
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
CGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGAC

a A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L .

481 ACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC 540
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
TGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACAGTTTCCGAAGATAGGGTCGTGTAGCGG

a T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A

541 GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCTCCTCGTGCTG 600
+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
CACCTCACCTCTCGTTACCCGTCGGCCCTCTTGTGATGTTCTGGTGGGAGGGCACGAC

a V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L .

Obr. 22B

```

      GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
601 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 660
      CTGAGGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC
a      D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q -
      CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
661 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 720
      GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC
a      Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q -
                                     BamHI
                                     |
      AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAATGGATCC
721 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 757
      TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTATTACCTAGG
a      K S L S L S P G K *

```

Obr. 23A

NdeI
|
CATATGGACAAAACCTCACACATGTCCACCGTGCCCGAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
1+ 60
GTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGCACGGGTCGTGGACTTGAGGACCCCCCTGGC

a M D K T H T C P P C P A P E L L G G P .

61 TCAGTTTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
.....+ 120
AGTCAAAAGGAGAAGGGGGTTTTGGGTTCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTC

a S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E .

121 GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
.....+ 180
CAGTGACGCACCAACCACTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG

a V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y .

181 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
.....+ 240
CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTGC

a V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S .

241 ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
.....+ 300
TGCATGGCACACCAAGTGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCTGACCGACTTACCGTTCCCTC

a T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E .

301 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
.....+ 360
ATGTTACAGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTTCGGGGGTAGCTCTTTGGTAGAGGTTT

a Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K .

361 GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
.....+ 420
CGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGTAGGGCCCTACTCGAC

a A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L .

421 ACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCC
.....+ 480
TGTTCTTGGTCCAGTCCGACTGGACGGACCAAGTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGG

a T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A .

481 GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
.....+ 540
CACCTCACCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTGATGTTCTGGTGGGAGGGGCACGAC

a V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L

541 GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
.....+ 600
CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCTGTTGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC

.....+ 600
D C D C S E F F L Y S K L T V D V S R W Q

Obr. 23B

```

CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
601 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 660
GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC

a      Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q .

AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGTGGTGGTGGTGGTGGTGAACCGAACTGTGAC
661 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 720
TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTCCACCACCACCACCACAACTTGGCTTGACACTG

a      K S L S L S P G K G G G G G V E P N C D .

                                     BamHI
                                     |
ATCCATGTTATGTGGGAATGGGAATGTTTTGAACGTCTGTAACGAGGATCC
721 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 773
TAGGTACAATACACCCTTACCCTTACAAAACCTTGACAGACATTGAGCTCCTAGG

a      I H V M W E W E C F E R L *

```

Obr. 24A

NdeI
|
CATATGGTTGAACCGAACTGTGACATCCATGTTATGTGGGAATGGGAATGTTTGAACGT
1+.....+.....+.....+.....+ 60
GTATACCAACTTGGCTTGACACTGTAGGTACAATACACCCTTACCCTTACAAAACCTTGCA

a M V E P N C D I H V M W E W E C F E R .

CTGGGTGGTGGTGGTGGTGACAAAACCTCACACATGTCCACCGTGCCAGCACCTGAACTC
61+.....+.....+.....+.....+ 120
GACCCACCACCACCACCACTGTTTGTAGTGTGTACAGGTGGCACGGGTCTGGACTTGAG

a L G G G G G D K T H T C P P C P A P E L .

CTGGGGGGACCGTCAGTTTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCGTCATGATCTCC
121+.....+.....+.....+.....+ 180
GACCCCTTGGCAGTCAAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCTGTGGGAGTACTAGAGG

a L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S .

CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCGTGAGGTCAAG
181+.....+.....+.....+.....+ 240
GCCTGGGGACTCCAGTGTACGCACCACCCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTC

a R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K .

TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAG
241+.....+.....+.....+.....+ 300
AAGTTGACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGCTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTC

a F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E .

CAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG
301+.....+.....+.....+.....+ 360
GTCATGTTGTCTGTCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCTGACCGAC

a Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L .

AATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAA
361+.....+.....+.....+.....+ 420
TTACCGTTCTCATGTTTCAGTTCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTT

a N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K .

ACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC
421+.....+.....+.....+.....+ 480
TGGTAGAGGTTTCGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGG

a T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S .

CGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
481+.....+.....+.....+.....+ 540
GCCCTACTCGACTGGTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAAGTTCCGAAGATAGGG

a R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P .

AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACG
541+.....+.....+.....+.....+ 600
TCGCTGTAGCGGCACCTCACCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTGTATGTTCTGGTGC

a S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T .

Obr. 24B

```

CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG
601 .....+.....+.....+.....+.....+ 660
GGAGGGGCACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTGCGAGTGGCACCTGTT
a   P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K .

AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
661 .....+.....+.....+.....+.....+ 720
TCGTCCACCGTCGTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTG
a   S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N .

                                     BamHI
                                     |
CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAACTCGAGGATCC
721 .....+.....+.....+.....+.....+ 773
GTGATGTGCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTATTGAGCTCCTAGG
a   H Y T Q K S L S L S P G K *

```

355

Obr. 25B

```

601 CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 660
GTCCCCCTTGCAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC

a   Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q -

AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGTGGAGGTGGTGGTTGCACCACCACTGGGGT
661 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 720
TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTCCACCTCCACCACCAACGTGGTGGGTGACCCCA

A   K S L S L S P G K G G G G G C T T H W G

          BamHI
          |
TTCACCCTGTGCTAATGGATCCCTCGAG
721 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 748
AAGTGGGACACGATTACCTAGGGAGCTC

a   F T L C *

```


Obr. 26A

NdeI

```

      |
CATATGTGCACCACTGGGGTTTCACCTGTGCGGTGGAGGCGGTGGGGACAAAGGT
1  -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60
GTATACACGTGGTGGGTGACCCCAAAGTGGGACACGCCACCTCCGCCACCCCTGTTCCA

a      M C T T H W G F T L C G G G G G D K G -

      GGAGGCGGTGGGGACAAACTCACACATGTCCACCTTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGG
61  -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 120
      CCTCCGCCACCCCTGTTTGTGAGTGTGTACAGGTGGAACGGGTCGTGGACTTGAGGACCCC

a      G G G G D K T H T C P P C P A P E L L G -

      GGACCGTCAGTTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACC
121  -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 180
      CCTGGCAGTCAAAGGAGAAGGGGGGTTTGGGTTCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGG

a      G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T -

      CCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAAC
181  -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 240
      GGACTCCAGTGTACGCACCAACACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTG

a      P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N -

      TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTAC
241  -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 300
      ACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATG

a      W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y -

      AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGC
301  -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 360
      TTGTCGTGCATGGCACACCAAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCTGACCGACTTACCG

a      N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G -

      AAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATC
361  -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 420
      TTCCTCATGTTACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAG

a      K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I -

      TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAT
421  -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 480
      AGGTTTCGGTTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTA

a      S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D -

      GAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGAC
481  -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 540
      CTCGACTGGTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACAGTTTCCGAAGATAGGGTCGCTG

a      E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D

      ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCTCCC
541  -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 600
      TAGCGGCACCTCACCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTGATGTTCTGGTGGGAGGG

a      I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P -

```

Obr. 26B

```

601 GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGG
.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 660
CACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTGAGTGGCACCTGTTCTCGTCC
a   V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R -
661 TGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC
.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 720
ACCGTCGTCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATG
a   W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y -
                                     BamHI
                                     |
721 ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAATGGATCC
.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 763
TGCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTATTACCTAGG
a   T Q K S L S L S P G K *
```

Koniec dokumentu