(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년06월17일
(11) 등록번호 10-2675270
(24) 등록일자 2024년06월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/435 (2006.01) *A61K 31/397* (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
C12N 9/64 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/435 (2013.01)
A61K 31/397 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7001850
(22) 출원일자(국제) 2018년06월21일
심사청구일자 2020년05월07일
(85) 번역문제출일자 2020년01월20일
(65) 공개번호 10-2020-0030063
(43) 공개일자 2020년03월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/038844
(87) 국제공개번호 WO 2018/237201
국제공개일자 2018년12월27일
(30) 우선권주장
62/523,735 2017년06월22일 미국(US)
62/664,051 2018년04월27일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020140007501 A*
US20140242062 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 15쓰 플로어 노던 애비뉴 50
(72) 발명자
매디슨, 에드윈, 엘.
미국, 94121 캘리포니아, 샌 프란시스코 48 애비뉴 558
소로스, 바네사
미국, 94109 캘리포니아, 샌 프란시스코, 샵4 에이, 퍼시픽 애비뉴 1945
포프코프, 미하일
미국, 92131 캘리포니아, 샌 디에고, 샤르보노 포인트 10812
(74) 대리인
안소영

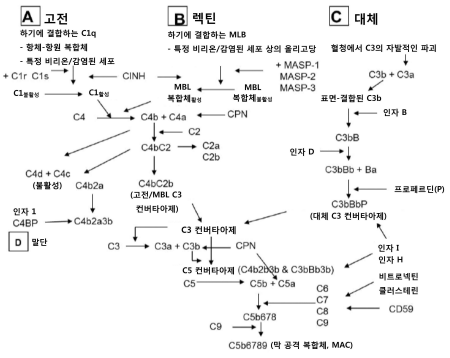
전체 청구항 수 : 총 40 항 심사관 : 김정아

(54) 발명의 명칭 **변형된 막 유형 세린 프로테아제 1(MTSP-1) 폴리펩티드 및 사용 방법**

(57) 요 약

변경된 활성 및/또는 특이성을 가지도록 변형됨으로써 보체 단백질 C3과 같은 보체 단백질을 절단하고, 이의 활성을 억제함으로써 보체 활성화를 억제하는 MTSP-1 폴리펩티드가 제공된다. 보체 활성화를 억제하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 보체 활성화가 역할을 하는 질환 및 상태의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 질환 및 상태는 염증 구성성분을 갖는 염증 질환 및 질환들을 포함한다. 예시적인 이러한 장애는 심근 경색 및 뇌졸중을 포함하는 허혈성 및 재관류 장애, 패혈증, 자가면역 질환, 노화-관련 황반변성(AMD)을 포함하는 당뇨병성 망막증 및 황반변성과 같은 안과 장애, 및 신장 이식 신장 기능지연(DGF)과 같은 이식된 장기 거부를 포함한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 38/00 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
C12N 9/6424 (2013.01)
C12Y 304/21109 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

비변형 MTSP-1 폴리펩티드내에, 아미노산 변형 Q38H를 포함하는 변형된 막 유형 세린 프로테아제 1(MTSP-1) 폴리펩티드로서, 이에 의해 활성형의 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 활성형의 비변형 MTSP-1 폴리펩티드와 비교하여 보체 단백질에 대해 증가된 활성 및/또는 특이성을 갖으며, 여기에서:

아미노산 변형은 비변형 MTSP-1 폴리펩티드내 치환, 삽입 및/또는 결실로부터 선택되고;

변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 임의의 서열번호 1 내지 4의 비변형 MTSP-1 폴리펩티드와 적어도 85%의 서열 동일성을 갖고, 아래에 기재된 임의의 변형을 포함하며;

보체 단백질은 C3이고;

변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 C3을 불활성화시키는 C3 내 표적 부위를 절단함으로써 보체 활성화를 억제 또는 감소시키고;

잔기는 키모트립신 번호 매김(numbering)에 의해 번호 매김되고;

상응하는 잔기는 정렬 및 키모트립신 번호 매김에 의해 결정되고;

비변형 MTSP-1 폴리펩티드는 임의의 서열번호 1 내지 4에 나타낸 아미노산의 서열, 또는 아미노산 변형 부분(들)을 포함하는 이의 촉매적으로 활성인 단편 또는 형태로 이루어지고; 그리고

변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 임의의:

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins97aV/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins97aG/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L:

Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192D;

Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D;

Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bA/F60eV/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192T;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bA/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E;

Q38H/I41S/D60bA/F60eV/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bA/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E;

Q38H/I41S/D60bV/F60eQ/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192I;

Q38H/I41A/D60bV/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E;

Q38H/I41A/D60bV/F60eT/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E;

Q38H/I41A/F60eA/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E;

Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bT/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bS/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41T/D60bV/F60eQ/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G;

Q38H/I41A/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175A/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eT/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192V;

Q38H/I41S/D60bF/F60eV/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A;

Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bV/F60eI/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175A/Q192D;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bT/F60eH/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bK/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bA/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/Q209L;

Q38H/I41A/D60bT/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V;

Q38H/I41A/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A;

Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A;

Q38H/I41A/D60bV/F60eA/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V;

Q38H/H40P/I41A/F60eQ/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bV/F60eH/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bA/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V;

Q38H/I41S/D60bT/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E;

Q38H/I41A/D60bT/F60eK/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E;

Q38H/I41A/D60bY/F60eT/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E;

Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bV/F60eI/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/L52M/D60bG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117K/C122S/I136L/Q192G/D217A;

Q38H/I41S/D60bS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117L/C122S/I136T/Q192G/D217I;

Q38H/I41A/D60bW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136M/Q192G/D217N;

Q38H/I41S/P49Q/D60bS/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217Q;

Q38H/I41S/D60bT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217S;

Q38H/I41S/D60bS/F93L/D96Y/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136F/Q192G/D217V;

Q38H/I41T/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136F/L153P/Q192G/D217Y;

Q38H/I41S/D60bT/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/S115N/C122S/Q192V/F208L/D217Q;

Q38H/I41S/D60bS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217V;

Q38H/I41S/D60bG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117T/C122S/N164D/Q192G/D217E;

Q38H/I41S/D60bT/F60eT/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/L52M/D60bH/D96V/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/T150A/Q192G/Q209L/D217T;

Q38H/I41S/D60bT/S90T/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/S127N/I136F/Q192G/D217Q;

Q38H/I41S/D60bT/F93S/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136L/Q192G/D217A;

L33M/Q38H/I41A/D60bA/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217N;

Q38H/I41S/D60bY/D96Y/ins97aV/F97D/T98P/F99L/L106M/C122S/I136M/Q192G/Q209L/D217T;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aA/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41T/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96Y/ins97aI/F97E/T98N/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192V;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96S/ins97aR/F97A/T98S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/ins97aV/F97E/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bA/Y60gG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143T/G151N/Q175L/Q192A;

Q38H/I41S/D60bT/F60eH/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192S;

Q38H/I41S/D60bS/F60eQ/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192T;

Q38H/I41S/D60bF/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151N/Q175L/Q192G;

Q38H/I41S/D60bF/F60eQ/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143A/G151N/Q175L/Q192A;

Q38H/I41S/D60bT/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151Q/Q175L/Q192G;

Q38H/I41S/D60bQ/F60eQ/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151Q/Q175L/Q192G;

Q38H/I41S/D60bS/F60eQ/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143A/G151N/Q175L/Q192G;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96Q/F97E/ins97aD/T98S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192R;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97D/ins97aE/T98S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192A;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/ins97aG/F97D/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/ins97aV/F97E/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E;

Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192E;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192E;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192E;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E;

Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E;

Q38H/I41S/D60bT/F60eG/Y60gW/D96V/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eG/D96Y/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eG/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151Q/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97D/ins97aE/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192R;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97E/ins97aT/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97E/ins97aS/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96W/F97D/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aE/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192R;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96W/F97D/ins97aT/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G;

Q38H/I41S/D60bT/F60eK/Y60gF/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97S/ins97aH/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G;

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aN/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97S/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97N/ins97aE/T98S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97R/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192V;

Q38H/I41S/F60eT/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eK/D96V/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/M117K/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

L36Q/Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/T150S/G151H/Q175L/Q192D/Q209L;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/Y60gW/C122S/G151H/Q192A;

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D;

Q38H/I41S/D96S/ins97aK/C122S/G151N/Q192A;

Q38H/I41A/D96A/ins97aA/C122S/G151D/Q192T;

Q38H/I41S/D96Q/ins97aT/C122S/G151N/Q192A;

Q38H/I41T/D96M/ins97aA/C122S/G151D;

Q38H/I41S/D96K/ins97aT/C122S/G151K/Q192A;

Q38H/I41A/D96R/ins97aQ/C122S;

Q38H/I41S/D96V/ins97aA/C122S/G151N/Q192A;

Q38H/I41T/D96K/ins97aL/C122S/G151N/Q192A;

Q38H/I41S/D96Q/ins97aA/C122S/Q192T;

Q38H/I41S/D96K/ins97aS/C122S/G151P/Q192S;

Q38H/I41S/D96G/ins97aG/C122S/G151N/Q192A;

Q38H/I41S/D96K/ins97aD/C122S/G151N/Q192S;

Q38H/I41S/ins97aV/A112V/C122S/Q192A/Q209L; 및

Q38H/I41T/D96R/ins97aG/C122S/G151S;에 상응하는 변형, 또는 122번 위치에 상응하는 위치에서의 아미노산 잔기가 변형되지 않고 시스테인(C)인 것을 제외한 동일한 변형을 포함하는 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 2

제1항에 있어서, C3 내 표적 부위는 서열번호 9의 737 내지 744번 잔기를 포함하는 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 3

제2항에 있어서, 절단은 서열번호 9의 740 및 741번 잔기 사이에 존재하며, 이에 의해 절단은 Q H A R ↓ A S H L에서 일어나는 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 4

제1항에 있어서, 비변형 MTSP-1 폴리펩티드는 임의의 서열번호 1 내지 4에 나타낸 아미노산의 서열로 이루어진 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 5

제1항에 있어서, 비변형 MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 4에 나타낸 아미노산의 서열로 이루어진 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 6

제1항에 있어서, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 임의의 서열번호 1 내지 4의 비변형 MTSP-1 폴리펩티드 또는 이의 촉매적 활성 부분과 비교하여, 최대 15개의 아미노산 치환, 삽입 또는 결실을 함유하는 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 7

제1항에 있어서, I41S에 상응하는 변형을 포함하는, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 8

제1항에 있어서, I41S, D60bT, F60eS, Y60gW, F97G, ins97aV, D96K, T98P, F99L, G151H, Q175L 또는 Q192D에 상응하는 하나 이상의 변형을 포함하는, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 9

제1항에 있어서, 임의의:

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E, 또는

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/F97W/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E, 또는

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins97aV/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins97aG/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E, 또는

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L, 또는

Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192D, 또는

Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D, 또는

Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, 또는

Q38H/I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V, 또는

Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V에 상응하는 변형, 또는 C122S가 변형되지 않고 C122C임을 제외한 동일한 변형을 포함하는, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

제1항에 있어서, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D 또는 Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/G151H/Q175L/Q192D에 상응하는 변형을 포함하며, 여기에서 비변형 MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 2 또는 서열번호 4의 프로테아제 도메인을 포함하는 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 13

제1항에 있어서, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 임의의 서열번호 6, 8, 21 내지 59, 63 내지 81, 289, 294, 295, 301, 306 내지 317, 320, 322, 328, 329, 337, 339, 340, 342 내지 345, 349 내지 351, 354 내지 356, 358, 361, 362, 364, 366, 369, 374 내지 380, 382, 386, 388 내지 393, 395, 396, 398 내지 401, 403, 404,

406 내지 437, 439 내지 450, 453, 456, 462 내지 475, 479, 480, 493 내지 496, 569, 612, 629 내지 632, 634, 636, 639 내지 641, 644 내지 646, 657, 및 675에 나타낸 아미노산 잔기의 서열, 및 C122S가 변형되지 않고 C122C임을 제외한 동일한 아미노산 잔기의 서열을 포함하는, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 14

제1항에 있어서, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 35에 나타낸 아미노산 잔기의 서열을 포함하는 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 15

제1항에 있어서, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 키모트립신 번호 매김에 의한 122번 위치의 잔기가 시스테인(C)인 것을 제외한, 서열번호 35에 나타낸 아미노산 잔기의 서열을 포함하는 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 16

제1항에 있어서, 임의의 서열번호 1 내지 4의 비변형 MTSP-1 폴리펩티드와 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 17

삭제

청구항 18

제1항에 있어서, 비변형 MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 2 또는 4에 나타낸 아미노산 잔기의 서열로 이루어진 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 19

제1항에 있어서, 혈청 반감기를 증가시키거나, 면역원성을 감소시키거나, 또는 둘 다를 위해 중합체에 의해 변형되는 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 20

제15항에 있어서, 페길화된(PEGylated) 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 21

제19항에 있어서, 중합체는 PEG이고 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 페길화된 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 22

제9항에 있어서, 페길화된 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 23

다량체화 도메인 또는 단백질 형질도입 도메인(PTD)에 연결된, 제1항 내지 제9항, 제12항 내지 제16항 및 제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 또는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 촉매적 활성 부분을 포함하는 융합 단백질.

청구항 24

제23항에 있어서, 폴리펩티드는 Fc 도메인인 다량체화 도메인에 연결된 것인, 융합 단백질.

청구항 25

제1항 내지 내지 제9항, 제12항 내지 제16항 및 제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드의 서열을 포함하는 핵산 분자.

청구항 26

제25항에 따른 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 27

제26항에 있어서, 진핵세포 벡터인, 벡터.

청구항 28

제25항에 따른 핵산 분자를 포함하는 분리된 세포로서,

분리된 세포는 인간 접합체(human zygote)가 아닌 분리된 세포.

청구항 29

제26항에 따른 벡터를 포함하는 분리된 세포로서,

분리된 세포는 인간 접합체가 아닌 분리된 세포.

청구항 30

제25항에 따른 핵산 분자를 포함하는 분리된 세포 배양물로서,

분리된 세포는 인간 접합체(human zygote)가 아닌 분리된 세포 배양물.

청구항 31

제26항에 따른 벡터를 포함하는 분리된 세포 배양물로서,

분리된 세포는 인간 접합체가 아닌 분리된 세포 배양물.

청구항 32

보체 활성화에 의해 매개되거나 이와 관련된 질환 또는 상태의 치료 또는 개선을 위해 사용하기 위한, 약학적으로 허용 가능한 비히클에 제1항 내지 제9항, 제12항 내지 제16항 및 제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 포함하는 약학 조성물이며, 여기에서:

C3의 억제는 상기 질환 또는 상태의 치료 또는 개선에 효과가 있고,

상기 질환 또는 상태는 노화-관련 황반변성(AMD)인 것인, 약학 조성물.

청구항 33

보체 활성화에 의해 매개되거나 이와 관련된 질환 또는 상태의 치료 또는 개선을 위해 사용하기 위한, 약학적으로 허용 가능한 비히클에 제27항의 벡터를 포함하는 약학 조성물이며, 여기에서:

C3의 억제는 상기 질환 또는 상태의 치료 또는 개선에 효과가 있고,

상기 질환 또는 상태는 노화-관련 황반변성(AMD)인 것인, 약학 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제9항, 제12항 내지 제16항 및 제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 보체 활성화에 의해 매개되거나 이와 관련된 질환 또는 상태를 치료하기 위한 것으로, 여기에서:

C3의 억제는 상기 질환 또는 상태의 치료 또는 개선에 효과가 있고,

상기 질환 또는 상태는 노화-관련 황반변성(AMD)인 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 35

제27항에 있어서, 보체 활성화에 의해 매개되거나 이와 관련된 질환 또는 상태를 치료하기 위한 것으로, 여기에서:

C3의 억제는 상기 질환 또는 상태의 치료 또는 개선에 효과가 있고,

상기 질환 또는 상태는 노화-관련 황반변성(AMD)인 것인, 벡터.

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

제34항에 있어서, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 35에 나타낸 아미노산 잔기의 서열, 또는 122번 위치의 잔기가 시스테인(C)인 것을 제외한 서열번호 35에 나타낸 아미노산 잔기의 서열을 포함하는 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 46

제34항에 있어서, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 변형 Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는 Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/G151H/Q175L/Q192D를 포함하는 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 47

제45항에 있어서, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 폐길화된 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 48

제46항에 있어서, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 35에 나타낸 아미노산 잔기의 서열을 포함하거나, 서열번호 35의 아미노산 잔기의 서열을 포함하지만 122번 잔기는 시스테인(C)인 폴리펩티드를 포함하는 것인, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드.

청구항 49

제1항 내지 제9항, 제12항 내지 제16항 및 제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 또는 벡터를 세포내로 도입하는 단계;

세포를 암호화된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 발현되는 조건 하에 배양하는 단계; 및

발현된 폴리펩티드를 분리하는 단계

를 포함하는, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 제조 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 변형된 MSTP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산은 작은 유비퀴틴-유사 개질인자(Small Ubiquitin-like Modifier: SUMO) 태그를 암호화하는 핵산에 작동 가능하게 연결되는 것인, 방법.

청구항 51

변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질의 제조 방법으로서,

융합 단백질은 다량체화 도메인 또는 단백질 형질도입 도메인(PTD)에 연결된, 제1항 내지 제9항, 제12항 내지 제16항 및 제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 또는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 촉매적 활성 부분을 포함하는 것이거나, 또는

융합 단백질은, Fc 도메인인 다량체화 도메인에 연결된, 제1항 내지 제9항, 제12항 내지 제16항 및 제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 또는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 촉매적 활성 부분을 포함하는 것이며;

방법은:

융합 단백질을 암호화하는 핵산 또는 벡터를 세포내로 도입하는 단계;

세포를 암호화된 변형된 MTSP-1 융합 단백질이 발현되는 조건 하에 배양하는 단계; 및

발현된 융합 단백질을 분리하는 단계

를 포함하는, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 포함하는 융합 단백질의 제조 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 변형된 MSTP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산은 작은 유비퀴틴-유사 개질인자(Small Ubiquitin-like Modifier: SUMO) 태그에 작동 가능하게 연결되는 것인, 방법.

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 우선권의 이익은 "변형된 막 유형 세린 프로테아제 1(MT-SP1) 폴리펩티드 및 사용 방법"이라는 제목으로 매디슨, 에드윈 엘.(Madison, Edwin L.), 소로스(Soros), 바네싸(Vanessa), 및 폽코브, 미카일(Popkov, Mikhail)에 의해 2017년 6월 22일자로 출원된 미국 가출원 일련번호 제62/523,735호에 대하여 주장된다. 또한 우선권의 이익은 "변형된 막 유형 세린 프로테아제 1(MTSP-1) 폴리펩티드 및 사용 방법"이라는 제목으로 매디슨(Madison), 에드윈 엘.(Edwin L.), 소로스(Soros), 바네싸(Vanessa), 및 폽코브, 미카일(Popkov, Mikhail)에

의해 2018년 4월 27일자로 출원된 미국 가출원 제62/664,051호에 대하여 주장된다. 허용되는 경우, 이들 각각의 출원의 대상은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0003] **전자적으로 제공되는 서열 목록의 참조에 의한 포함**

[0004] 서열 목록의 전자 버전이 본원과 함께 제출되며, 그 내용은 그 전체가 참조로 포함된다. 전자 파일은 2018년 6월 18일자로 작성되었으며, 크기는 1.4 MB이고, 제목은 4939SEQPC001.txt이다.

[0005] **발명의 분야**

[0006] 보체 단백질(complement protein)을 절단하여 보체 활성화를 억제하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 제공된다. 이러한 억제로 인해, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 보체에 의해 매개되거나 보체 활성화가 역할을 하는 질환 및 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 질환 및 상태는 노화-관련 황반변성(age related macular degeneration, AMD), 당뇨병성 망막증(diabetic retinopathy) 및 스타가르트 질환(Stargardt disease)과 같은 황반변성(macular degeneration)을 포함하는 안과적 적응증(ophthalmic indication), 이식 신장 기능지연(delayed graft function, DGF), 심근경색(myocardial infarction)과 뇌졸중(stroke)을 포함하는 허혈성(ischemic) 및 재관류(reperfusion) 장애, 패혈증(sepsis), 자가면역 질환(autoimmune disease), 알츠하이머병(Alzheimer disease) 및 다른 신경변성 장애를 포함하는 염증성 질환(inflammatory disease) 및 염증 성분을 가지는 질환을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

배 경 기 술

[0007] 보체(C) 시스템은 면역계의 일부로서, 병원균의 침습을 제거하고 염증 반응을 개시하는 역할을 한다. 인간 및 다른 포유동물의 보체 시스템은 순차적인 반응의 순서에 참여하여 보체 활성화를 초래하는 30개 이상의 가용성 및 막-결합 단백질을 포함한다. 혈액 보체 시스템은 항-미생물 및 항-바이러스 작용을 비롯한 광범위한 스펙트럼의 숙주 방어 메커니즘과 관련된 다수의 기능을 갖고 있다. C 성분의 활성화로부터 유도되는 생성물은 비-자기-인식 분자(non-self-recognition molecule) C3b, C4b 및 C5b뿐만 아니라, 다양한 세포 면역 반응에 영향을 미치는 아나필라톡신(anaphylatoxin) C3a, C4a 및 C5a도 포함한다. 이러한 아나필라톡신은 또한 염증 유발 물질(pro-inflammatory agent)로서 작용한다.

[0008] 보체 시스템은 다수의 효소 및 비-효소 단백질과 수용체로 구성되어 있다. 보체 활성화는 "고전(classical)" 경로, "대체(alternative)" 경로 및 "렉틴(lectin)" 경로로 알려진 세 가지의 주요 방식 중 하나에 의해 발생한다(도 1 참조). 보체는 전형적으로 이들 세 가지 경로 중 하나에 의해 활성화되거나 촉발되며, 이는 도 1에 나타낸 바와 같이 C3 활성화에 집중된다. 내인성(intrinsic) 경로로 지칭되는, 제4 보체-활성화 메커니즘에서, 응고/섬유소 분해 캐스케이드(coagulation/fibrinolytic cascade)와 관련된 세린 프로테아제는 고전, 대체 및 렉틴 경로와는 독립적으로, C3 또는 C5의 절단을 통해 직접 보체 시스템을 활성화시킨다. 이들 경로는 보체 활성화를 개시하는 프로세스에 의해 구별될 수 있다. 고전 경로는 항체-항원 복합체 또는 면역글로불린의 응집된 형태에 의해 개시되고; 대체 경로는 미생물 및 세포 표면상에서의 구조의 인식에 의해 개시되고; 항체-비의존적 경로인 렉틴 경로는 만난 결합 렉틴(mannan binding lectin(MBL), 만노오즈 결합 단백질로도 표기됨)을 세균 또는 바이러스의 표면상에 나타나 있는 것과 같은 탄수화물에 결합시킴으로써 개시된다. 캐스케이드의 활성화는 단백질분해 또는 세포 용해에 관여하는 복합체 및 옵소닌화(opsonization), 아나필락시스(anaphylaxis) 및 화학 주성(chemotaxis)에 관여하는 펩티드를 생산한다.

[0009] 동물의 면역 반응의 중심 성분(component)인 보체 캐스케이드는 비가역적 캐스케이드이다. 수많은 단백질 보조인자가 프로세스를 조절한다. 프로세스의 부적절한 조절, 전형적으로 부적절한 활성화는 급성 및 만성 염증성 질환 및 부적절한 면역 반응을 수반하는 다른 상태에서 관찰되는 것과 같은, 부적절한 염증 및 면역 반응을 수반하는 다양한 장애의 양상(facet)일 수 있거나 또는 이로 발생할 수 있다. 이러한 질환 및 장애는 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis) 및 루푸스(lupus)와 같은 자가면역 질환, 심장 장애 및 패혈증과 허혈-재관류 손상과 같은 다른 염증성 질환을 포함한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 다양한 질환 및 상태에서 보체 경로의 관련으로 인해, 보체 경로의 성분은 치료학적 개입, 특히 경로의 억제를 위한 표적이다. 이러한 치료제의 예는 합성 및 천연 소분자 치료제, 항체 억제제 및 막 보체 조절인자의 재조합

가용성 형태를 포함한다. 이러한 치료제를 제조하기 위한 전략에는 제한이 있다. 소분자는 생체 내(*in vivo*)에서 짧은 반감기를 가지며, 보체 억제를 유지하여 특히 만성 질환에서의 역할을 제한하기 위해 지속적으로 주입될 필요가 있다. 치료적 항체는 대상체에서 면역 반응을 야기할 수 있으므로, 치료, 특히 면역 반응을 조절하도록 설계된 치료에서 합병증을 야기할 수 있다. 따라서, 보체-매개성 질환 및 보체 활성화가 작용하는 질환의 치료를 위한 치료제가 필요하다. 이는 급성 및 만성 염증성 질환을 포함한다. 따라서, 본원의 목적 중에서, 보체 캐스케이드의 활성화를 표적으로 하고, 질환의 치료제 및 치료 방법을 제공하기 위해 이러한 치료제를 제공하는 것이 목적이다.

과제의 해결 수단

[0011] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 하나 이상의 아미노산 변형 I41S, Q38H, D60bT, F60eS 또는 R, Y60gW, ins97aV, D96K, F97G, G151H 또는 N 및 Q192T를 포함하며, 이에 의해 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 MTSP-1 폴리펩티드의 비변형 활성형(active form)과 비교하여 보체 단백질에 대해 증가된 활성 및/또는 특이성(specificity)을 가지며, 여기에서 아미노산 변형은 비변형 MTSP-1 폴리펩티드의 1차(primary) 아미노산 서열에서의 치환(replacement), 삽입(insertion) 및 결실(deletion)로부터 선택되고; 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 보체 단백질을 절단하여 아미노산 변형(들)을 함유하지 않는 비변형 MTSP-1 폴리펩티드의 활성형과 비교하여 보체 활성화를 억제 또는 감소시키고; 잔기는 키모트립신 번호 매김(chymotrypsin numbering)에 의해 번호 매김되고; 상응하는 잔기는 정렬(alignment) 및 키모트립신 번호 매김에 의해 결정되고; 비변형 MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 1 내지 4(야생형-전장(wild-type full-length) MTSP-1, 야생형 프로테아제 도메인 MTSP-1, 야생형 성숙 MTSP-1, C122S를 갖는 전장 MTSP-1, C122S를 갖는 프로테아제 도메인 MTSP-1, C122S를 갖는 성숙 MTSP-1) 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열, 또는 아미노산 변형(들)을 포함하는 이의 촉매적 활성 단편 또는 형태를 포함한다. 변형은 1차 서열에 존재하며, 삽입, 치환 및 결실을 포함한다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 활성을 개선 또는 변경시키는 변형, 및 약제로서의 이들의 용도를 개선시키는 특성을 포함하는 다른 특성을 포함한다. 예를 들어, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 안전성, 혈청 반감기, 저장 수명 및 다른 이러한 특성을 증가시키는 모이어티(moiety)에 접합될(conjugated) 수 있다. 이들 변형은 변형된 MTPS-1을 표적화, 확인 및 정제하기 위한 다른 폴리펩티드의 중합체, 예컨대 페길화된(PEGylation) 모이어티에 대한 접합을 포함한다.

[0012] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 불활성화되도록 변형된 보체 단백질은 C3이므로, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 C3을 불활성화시키는 부위를 절단한다. C3의 불활성화로 인하여, 보체 활성화가 감소되거나 억제된다. 보체 활성화의 억제 또는 감소로 인하여, 보체가 역할을 하거나 보체 활성화의 감소가 질환 또는 장애의 증상 또는 병리를 치료 또는 감소시킬 수 있는 임의의 질환, 상태 또는 장애는 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드로 치료될 수 있다. 불활성화 절단을 위한 C3의 표적 부위는 잔기 737 내지 744를 포함하며; 이들 잔기 내, 예컨대 서열번호 9(Q H A R ↓ A S H L)의 잔기 740과 741 사이에서의 절단은 C3을 불활성화시킨다. C3의 절단을 위한 활성/특이성은 아미노산 변형(들)을 함유하지 않는 비변형 MTSP-1 폴리펩티드의 활성형과 비교하여 증가될 수 있다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 4의 비변형 MTSP-1 폴리펩티드(키모트립신 번호 매김에 의한 유리 시스테인 C122를 갖는 프로테아제 도메인은 S로 치환됨)의 활성형, 예컨대 전장 또는 프로테아제 도메인보다 적어도 1배 이상 또는 1배보다 더 큰 C3의 절단을 위한 증가된 활성을 갖도록 설계된다. C3을 불활성화시키기 위한 절단 활성은 임의의 양, 예컨대 서열번호 4의 비변형 변형된 MTSP-1 폴리펩티드보다 적어도 0.5배, 1배, 1.2배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배 이상 증가될 수 있다. 비변형 MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 1 내지 4의 폴리펩티드 및 이의 촉매적 활성 부분 중에서 선택된다.

[0013] 적어도 하나의 변형, 예컨대 본원에 기술된 바와 같은 I41S, Q38H, D60bT, F60eS 또는 R, Y60gW, ins97aV, D96K, F97G, G151H 또는 N 및 Q192T, 또는 이들 또는 다른 치환의 조합을 포함하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 1 내지 4 중 어느 하나의 폴리펩티드와 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성(sequence identity)을 갖는다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 1 내지 4 중 어느 하나의 폴리펩티드 및 이의 촉매적 활성 부분의 1차 서열에 삽입, 결실 및 치환을 포함하는, 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개의 변형을 가질 수 있다.

[0014] 예를 들어, 임의의 하나 이상의 I41S, Q38H, D60bT, F60eS, oY60gW, ins97aV, D96K, F97G, G151H, G151N, Q192T, Q192D 및/또는 Q192E에 상응하는 변형을 포함하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 제공된다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 추가로 하나 이상의 F60eR, Y59F, F99L, T98P, Q175L에 상응하며 이로부터 선택되거나, 또는

D217V, I, L, W 또는 M, I41D, E, T, G 또는 R과 같은 D217에 상응하는 위치에서의 하나 이상의 변형으로부터 선택되는 추가의 치환을 포함할 수 있다. 상기와 같이, 상응하는 위치는 키모트립신 번호 매김에 의해 결정된다. 예시적인 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T; I41D/C122S/G151N/Q192T; I41S/F99L/C122S/G151N/Q192V; 또는 I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T, 또는 C122S가 C122C인 것을 제외하고는 동일한 변형을 함유하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 포함한다. 다른 예시적인 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E 또는 I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, I41D/Y59F/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T 또는 I41D/Y59F/C122S/G151N/Q192T 중 어느 하나에 상응하는 변형을 포함한다.

[0015] 또한, 다음 중 어느 하나에 상응하는 변형을 포함하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 제공된다:

[0016] I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E, 또는

[0017] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, 또는

[0018] Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, 또는

[0019] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E, 또는

[0020] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

[0021] Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

[0022] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, 또는

[0023] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

[0024] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, 또는

[0025] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

[0026] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/F97W/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E, 또는

[0027] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, 또는

[0028] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins97aV/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

[0029] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins97aG/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E, 또는

[0030] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

[0031] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

[0032] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, 또는

[0033] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

[0034] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

[0035] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L, 또는

[0036] I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T, 또는 I41D/C122S/G151N/Q192T, 또는 I41S/F99L/C122S/G151N/Q192V, 또는 I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T, 또는

[0037] I41D/Y59F/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T, 또는 I41D/Y59F/C122S/G151N/Q192T, 또는

[0038] I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

[0039] Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

[0040] Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

[0041] Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

[0042] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

[0043] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

[0044] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

[0045] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는

[0046] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, 또는

[0047] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192D, 또는

[0048] Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D, 또는

[0049] I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, 또는

[0050] I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D, 또는

[0051] Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, 또는

[0052] Q38H/I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V, 또는

[0053] I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V, 또는

[0054] I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V, 또는

[0055] I41S/D96M/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V, 또는

[0056] I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192V/D217I, 또는

[0057] I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192H, 또는

[0058] I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192N/D217V, 또는

[0059] I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, 또는

[0060] Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V, 또는

[0061] I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192V, 또는

[0062] I41S/P49S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V, 또는

[0063] I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192N/I217V, 또는

[0064] I41T/F97W/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217L, 또는

[0065] I41G/F97L/F99L/C122S/Q175A/Q192T/D217V, 또는

[0066] I41G/F97V/F99L/C122S/G151Q/Q175M/Q192A/D217L, 또는

[0067] I41G/F97I/F99L/C122S/G151L/Q175M/Q192S/D217V, 또는

[0068] I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G/D217I, 또는

[0069] I41T/F97L/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192S/D217W, 또는

[0070] I41D/F97T/F99M/C122S/Q192V/D217M, 또는 C122S가 변형되지 않고 C122C인 것을 제외하고는 동일한 변형.

[0071] 또한 다음과 같이 하나 이상의 변형 Q38H, I41S, D60bT, F60eS, Y60gW, D96K, F97G, Ins97aV 및 G151H를 포함하는 조합 중에서 선택되는 변형을 포함하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 제공된다:

[0072] G151H, Ins97aV, Ins97aV/G151H, F97G, F97G/G151H, F97G/Ins97aV, F97G/Ins97aV/G151H, D96K, D96K/G151H, D96K/Ins97aV, D96K/Ins97aV/G151H, D96K/F97G, D96K/F97G/G151H, D96K/F97G/Ins97aV, D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Y60gW, Y60gW/G151H, Y60gW/Ins97aV, Y60gW/Ins97aV/G151H, Y60gW/F97G, Y60gW/F97G/G151H, Y60gW/F97G/Ins97aV, Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Y60gW/D96K, Y60gW/D96K/G151H, Y60gW/D96K/Ins97aV, Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Y60gW/D96K/F97G, Y60gW/D96K/F97G/G151H, Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, F60eS, F60eS/G151H, F60eS/Ins97aV, F60eS/Ins97aV/G151H, F60eS/F97G, F60eS/F97G/G151H, F60eS/F97G/Ins97aV, F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, F60eS/D96K, F60eS/D96K/G151H, F60eS/D96K/Ins97aV, F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, F60eS/D96K/F97G, F60eS/D96K/F97G/G151H, F60eS/D96K/F97G/Ins97aV, F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, F60eS/Y60gW, F60eS/Y60gW/G151H, F60eS/Y60gW/Ins97aV, F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, F60eS/Y60gW/F97G,

F60eS/Y60gW/F97G/G151H, F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV, F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, F60eS/Y60gW/D96K, F60eS/Y60gW/D96K/G151H, F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV, F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, F60eS/Y60gW/D96K/F97G, F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H, F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT, D60bT/G151H, D60bT/Ins97aV, D60bT/Ins97aV/G151H, D60bT/F97G, D60bT/F97G/G151H, D60bT/F97G/Ins97aV, D60bT/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/D96K, D60bT/D96K/G151H, D60bT/D96K/Ins97aV, D60bT/D96K/Ins97aV/G151H, D60bT/D96K/F97G, D60bT/D96K/F97G/G151H, D60bT/D96K/F97G/Ins97aV, D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/Y60gW, D60bT/Y60gW/G151H, D60bT/Y60gW/Ins97aV, D60bT/Y60gW/Ins97aV/G151H, D60bT/Y60gW/F97G, D60bT/Y60gW/F97G/G151H, D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV, D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/Y60gW/D96K, D60bT/Y60gW/D96K/G151H, D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV, D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, D60bT/Y60gW/D96K/F97G, D60bT/Y60gW/D96K/F97G/G151H, D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS, D60bT/F60eS/G151H, D60bT/F60eS/Ins97aV, D60bT/F60eS/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/F97G, D60bT/F60eS/F97G/G151H, D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV, D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/D96K, D60bT/F60eS/D96K/G151H, D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV, D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/D96K/F97G, D60bT/F60eS/D96K/F97G/G151H, D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV, D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW, D60bT/F60eS/Y60gW/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV, D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/F97G, D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV, D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S, I41S/G151H, I41S/Ins97aV, I41S/Ins97aV/G151H, I41S/F97G, I41S/F97G/G151H, I41S/F97G/Ins97aV, I41S/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D96K, I41S/D96K/G151H, I41S/D96K/Ins97aV, I41S/D96K/Ins97aV/G151H, I41S/D96K/F97G, I41S/D96K/F97G/G151H, I41S/D96K/F97G/Ins97aV, I41S/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/Y60gW, I41S/Y60gW/G151H, I41S/Y60gW/Ins97aV, I41S/Y60gW/Ins97aV/G151H, I41S/Y60gW/F97G, I41S/Y60gW/F97G/G151H, I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV, I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/Y60gW/D96K, I41S/Y60gW/D96K/G151H, I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV, I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, I41S/Y60gW/D96K/F97G, I41S/Y60gW/D96K/F97G/G151H, I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS, I41S/F60eS/G151H, I41S/F60eS/Ins97aV, I41S/F60eS/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS/F97G, I41S/F60eS/F97G/G151H, I41S/F60eS/F97G/Ins97aV, I41S/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS/D96K, I41S/F60eS/D96K/G151H, I41S/F60eS/D96K/Ins97aV, I41S/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS/D96K/F97G, I41S/F60eS/D96K/F97G/G151H, I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV, I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS/Y60gW, I41S/F60eS/Y60gW/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV, I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/F97G, I41S/F60eS/Y60gW/F97G/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV, I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/D96K, I41S/F60eS/Y60gW/D96K/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV, I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G, I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT, I41S/D60bT/G151H, I41S/D60bT/Ins97aV, I41S/D60bT/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F97G, I41S/D60bT/F97G/G151H, I41S/D60bT/F97G/Ins97aV, I41S/D60bT/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/D96K, I41S/D60bT/D96K/G151H, I41S/D60bT/D96K/Ins97aV, I41S/D60bT/D96K/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/D96K/F97G, I41S/D60bT/D96K/F97G/G151H, I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV, I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/Y60gW, I41S/D60bT/Y60gW/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV, I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/F97G, I41S/D60bT/Y60gW/F97G/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV, I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/D96K, I41S/D60bT/Y60gW/D96K/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV, I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G, I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS, I41S/D60bT/F60eS/G151H, I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV, I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS/F97G, I41S/D60bT/F60eS/F97G/G151H, I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV, I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H,

I41S/D60bT/F60eS/D96K, I41S/D60bT/F60eS/D96K/G151H, I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV, I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G, I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/G151H, I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV, I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/G151H, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/G151H, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/G151H, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H, Q38H/G151H, Q38H/Ins97aV, Q38H/Ins97aV/G151H, Q38H/F97G, Q38H/F97G/G151H, Q38H/F97G/Ins97aV, Q38H/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D96K, Q38H/D96K/G151H, Q38H/D96K/Ins97aV, Q38H/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/D96K/F97G, Q38H/D96K/F97G/G151H, Q38H/D96K/F97G/Ins97aV, Q38H/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/Y60gW, Q38H/Y60gW/G151H, Q38H/Y60gW/Ins97aV, Q38H/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/Y60gW/F97G, Q38H/Y60gW/F97G/G151H, Q38H/Y60gW/F97G/Ins97aV, Q38H/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/Y60gW/D96K, Q38H/Y60gW/D96K/G151H, Q38H/Y60gW/D96K/Ins97aV, Q38H/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/Y60gW/D96K/F97G, Q38H/Y60gW/D96K/F97G/G151H, Q38H/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, Q38H/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS, Q38H/F60eS/G151H, Q38H/F60eS/Ins97aV, Q38H/F60eS/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/F97G, Q38H/F60eS/F97G/G151H, Q38H/F60eS/F97G/Ins97aV, Q38H/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/D96K, Q38H/F60eS/D96K/G151H, Q38H/F60eS/D96K/Ins97aV, Q38H/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/D96K/F97G, Q38H/F60eS/D96K/F97G/G151H, Q38H/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV, Q38H/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW, Q38H/F60eS/Y60gW/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/Ins97aV, Q38H/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/F97G, Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV, Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/D96K, Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV, Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G, Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT, Q38H/D60bT/G151H, Q38H/D60bT/Ins97aV, Q38H/D60bT/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F97G, Q38H/D60bT/F97G/G151H, Q38H/D60bT/F97G/Ins97aV, Q38H/D60bT/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/D96K, Q38H/D60bT/D96K/G151H, Q38H/D60bT/D96K/Ins97aV, Q38H/D60bT/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/D96K/F97G, Q38H/D60bT/D96K/F97G/G151H, Q38H/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV, Q38H/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW, Q38H/D60bT/Y60gW/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/Ins97aV, Q38H/D60bT/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/F97G, Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV, Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/D96K, Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV, Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G, Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS, Q38H/D60bT/F60eS/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/Ins97aV, Q38H/D60bT/F60eS/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/F97G, Q38H/D60bT/F60eS/F97G/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV, Q38H/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/D96K, Q38H/D60bT/F60eS/D96K/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV, Q38H/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G, Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV, Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S, Q38H/I41S/G151H, Q38H/I41S/Ins97aV, Q38H/I41S/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F97G, Q38H/I41S/F97G/G151H, Q38H/I41S/F97G/Ins97aV, Q38H/I41S/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D96K, Q38H/I41S/D96K/G151H, Q38H/I41S/D96K/Ins97aV,

Q38H/I41S/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D96K/F97G, Q38H/I41S/D96K/F97G/G151H, Q38H/I41S/D96K/F97G/Ins97aV, Q38H/I41S/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/Y60gW, Q38H/I41S/Y60gW/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/Ins97aV, Q38H/I41S/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/F97G, Q38H/I41S/Y60gW/F97G/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV, Q38H/I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/D96K, Q38H/I41S/Y60gW/D96K/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV, Q38H/I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G, Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS, Q38H/I41S/F60eS/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Ins97aV, Q38H/I41S/F60eS/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/F97G, Q38H/I41S/F60eS/F97G/G151H, Q38H/I41S/F60eS/F97G/Ins97aV, Q38H/I41S/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/D96K, Q38H/I41S/F60eS/D96K/G151H, Q38H/I41S/F60eS/D96K/Ins97aV, Q38H/I41S/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G, Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/G151H, Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV, Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT, Q38H/I41S/D60bT/G151H, Q38H/I41S/D60bT/Ins97aV, Q38H/I41S/D60bT/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F97G, Q38H/I41S/D60bT/F97G/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F97G/Ins97aV, Q38H/I41S/D60bT/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/D96K, Q38H/I41S/D60bT/D96K/G151H, Q38H/I41S/D60bT/D96K/Ins97aV, Q38H/I41S/D60bT/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G, Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/G151H, Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV, Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/G151H, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/G151H, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/G151H, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/G151H, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, 및 C122S가 변형되지 않고 C122C인 것을 제외하고는 동일한 변형.

[0073] 또한, 다음과 같이 T98P/F99LQ175L/Q192D, 선택적으로 C122S, 및 Q38H, I41S, D60bT, F60eS, Y60gW, D96K, F97G, Ins97aV 및 G151H 중에서 선택되는 하나 이상 중 어느 하나에 상응하는 변형을 포함하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 제공된다:

[0074] T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, D60bT/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D60bT/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,

D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, I41S/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, I41S/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, I41S/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/D60bT/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,

I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, I41S/D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/
Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

Q38H/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/D60bT/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

Q38H/I41S/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

Q38H/I41S/D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/

Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192D,Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 및 C122S가 변형되지 않고 C122C인 것을 제외하고는 동일한 변형.

[0075] 다른 예시적인 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는: 비변형 MTSP-1 폴리펩티드가 서열번호 2 또는 서열번호 4의 프로테아제 도메인이거나 이를 포함하는 것을 포함하는, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D 또는 Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/G151H/Q175L/Q192D에 상응하는 치환, 삽입 및/또는 결실을 함유할 수 있다. 다른 이러한 예시적인 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

[0076] 프로테아제 도메인이 10 nM 미만의 EC_{50}으로 시험관 내(*in vitro*)에서 인간 C3을 절단하는 변형의 조합 중에서 선택되는 변형을 포함하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드:

[0077] ins97aA/F97G/T98L/C122S/Q175M/Q192A/D217I/K224R,

[0078] Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L,

[0079] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E,

[0080] Q38G/H40R/I41H/D60bN/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G,

[0081] Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L,

[0082] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E,

[0083] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97D/ins97aE/T98S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192A,

[0084] Q38F/I41A/D60bT/F60eG/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E,

[0085] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L,

[0086] Q38H/I41A/D60bV/F60eT/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E,

[0087] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

[0088] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L,

[0089] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E,

[0090] Q38Y/I41A/D60bL/F60eQ/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A,

[0091] Q38H/I41S/D60bF/F60eV/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A,

[0092] Q38H/I41A/D60bV/F60eA/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V,

[0093] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

[0094] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/ins97aG/F97D/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E,

[0095] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

[0096] Q38F/I41S/D60bF/F60eR/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192V,

[0097] Q38H/I41S/D60bY/D96Y/ins97aV/F97D/T98P/F99L/L106M/C122S/I136M/Q192G/Q209L/D217T,

[0098] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96S/ins97aR/F97A/T98S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T,

[0099] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D,

[0100] Q38H/I41A/D60bT/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D,

[0101] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D,

[0102] ins97aY/F97G/T98V/C122S/Q175M/Q192S/D217V,

[0103] Q38H/I41S/D60bS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117L/C122S/I136T/Q192G/D217I,

[0104] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

[0105] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D,

[0106] Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A,

[0107] H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217V/K224Y,

[0108] I41G/F97I/F99L/C122S/G151L/Q175M/Q192S/D217V,

[0109] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

[0110] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D,

[0111] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/T150S/G151H/Q175L/Q192D/Q209L,

[0112] Q38H/I41A/D60bV/F60eI/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D,

[0113] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D,

[0114] Q38H/I41A/D60bW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136M/Q192G/D217N,

[0115] Q38H/I41S/D60bF/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151N/Q175L/Q192G,

[0116] Q38Y/I41S/D60bT/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D,

[0117] Q38H/I41A/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A,

[0118] I41T/D60bW/F60eH/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G,

[0119] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

[0120] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97S/ins97aH/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G,

[0121] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E,

[0122] I41S/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217V,

[0123] Q38R/I41S/D60bY/F60eD/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A,

[0124] Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D,

[0125] H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217I/K224L,

[0126] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

[0127] Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D,

[0128] Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aN/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G,

[0129] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97N/ins97aE/T98S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

[0130] Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, 및 C122S가 변형되지 않고 C122C인 것을 제외하고는 동일한 변형.

[0131] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 예는 서열번호 6, 8, 21-59 및 63-81 중 어느 하나에 제시된 서열을 함유하거나 갖는 것이다. 이는 그 서열이 서열번호 35 또는 서열번호 42에 제시되어 있는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 포함한다. 변형 Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D(C122S를 포함하거나 포함하지 않음)를 함유하는 MTSP-1 폴리펩티드가 이러한 폴리펩티드의 예이다.

[0132] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 전부의 경우, 비변형 MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 2 또는 4(프로테아제 도메인)에 제시된 아미노산 잔기의 서열을 함유하거나 갖는 것을 포함한다. 프로테아제 도메인 또는 이

의 촉매적 활성 부분을 함유하는 전장, 이중쇄 형태, 이중쇄 활성화 형태 및 단일쇄 형태가 포함된다.

[0133] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 생체 내에서 보체 활성화가 감소되도록, C3을 절단하고 불활성화시키기 위해 선택된다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 인간 C3(서열번호 9)의 잔기 QHARASHL(잔기 737-744) 내에서 절단하는 것, 예컨대 P1-P1'가 RA인 것을 포함한다.

[0134] 본원에 제공되는 모든 또는 임의의 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 혈청 반감기를 증가시키고/시키거나 면역원성을 감소시키거나 또는 이들 둘 다를 위해 중합체(들)의 첨가와 같은 구조적 변형 및 번역 후(post-translational) 변형을 포함할 수 있다. 구조적 변형은 글리코실화 부위 또는 글리코실화 유형의 첨가 및 덱스트란과 같은 중합체의 첨가와 같은 글리코실화에 있어서의 변경(alteration), 시알릴화(sialylation) 및 페길화(PEGylation)를 포함한다. 임의의 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 특히 연장된 작용 기간이 요구되는 적응증에 대해, 페길화되어 반감기 및/또는 혈청 안전성을 증가시킬 수 있다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 예컨대 페길화를 변경하기 위한 라이신 또는 다른 잔기의 첨가 또는 제거, 또는 글리코실화 부위의 첨가 또는 제거에 의해 추가로 변형될 수 있다.

[0135] 또한, 화학적 또는 물리적 링커를 통해 또는 비-MTSP-1 프로테아제 폴리펩티드 또는 이의 일부에 대한 결합을 통해 융합되거나 또는 그렇지 않으면 접합되는 변형된 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 또는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 촉매적 활성 부위를 함유하는 융합 단백질이 제공된다. 이러한 비-프로테아제 폴리펩티드의 예는 Fc 도메인과 같은 다량체화(multimerization) 도메인 또는 단백질 형질도입 도메인(protein transduction domain: PTD)이다.

[0136] 또한, 본원에 제공되는 임의의 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 및 융합 단백질을 암호화하는 핵산 분자가 제공된다. 핵산 분자를 함유하는 벡터 또한 제공된다. 벡터는 원핵생물 벡터 또는 진핵생물 벡터일 수 있으며, 발현 벡터, 바이러스 벡터 및 유전자 치료요법을 위한 벡터를 포함한다. 바이러스 벡터는 단순포진 바이러스(herpes virus simplex vector) 또는 백시니아 바이러스 벡터(vaccinia virus vector) 또는 아데노바이러스 벡터(adenoviral vector) 또는 레트로바이러스 벡터(retroviral vector) 또는 곤충 벡터를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0137] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자 또는 핵산 분자들 또는 벡터를 함유하는 분리된 세포, 분리된 비-인간 세포(이는 당업자에게 이용 가능한 임의의 방법에 의해 접합체(zygote) 또는 인간으로 발달할 수 없음) 및 세포 배양물이 제공된다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 제조 방법이 제공되며, 이는 아미노산 합성 방법 및 재조합 DNA 방법을 포함한다. 이는 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 또는 벡터를 세포 내로 도입하는 단계; 세포를 폴리펩티드가 발현되는 조건하에서 배양하는 단계; 및 선택적으로, 발현된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 분리 또는 정제하는 단계를 포함한다. 세포는 진핵세포 또는 원핵세포를 포함하는, 임의의 적합한 세포 또는 세포주를 포함한다. 이는 세균 세포, 포유동물 세포 및 효모 세포를 포함한다. 예를 들어, 세포는 CHO 세포, BHK 세포, 사카로마이세스(*saccharomyces*) 세포, 피키아(*Pichia*) 세포 및 포유동물 세포일 수 있다. 재조합 치료학적 폴리펩티드를 생산하기 위한 세포 및 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0138] 핵산, 벡터 및 폴리펩티드는 보체 활성화에 의해 매개되거나 또는 이와 관련된 질환 또는 상태의 치료를 위해 또는 이의 방법에 사용될 수 있으며, 여기에서 보체 활성화의 억제는 질환 또는 상태를 치료 또는 개선(amelioration)한다. 핵산 및 벡터가 유전자 치료요법에 사용될 수 있거나, 또는 폴리펩티드가 투여될 수 있다. 적합한 투여 경로는 비경구, 국소, 전신 및 경피 경로를 포함한다. 이는 정맥내, 근육내, 피하 및 유리체내 투여를 포함한다.

[0139] 보체 활성화에 의해 매개되거나 또는 이와 관련된 질환 또는 상태의 치료 방법이 제공되며, 여기에서 활성화의 억제 또는 감소는 이러한 질환 또는 상태를 치료하거나 또는 이의 증상을 일부 개선하거나 또는 이를 예방(위험을 감소시킴)한다. 핵산 또는 벡터 또는 폴리펩티드는 질환 또는 상태의 치료 또는 예방(위험 또는 증상을 감소시킴)을 위해 대상체에게 투여된다. 보체-매개성 질환 또는 장애 또는 상태는 염증성 질환 및 상태, 패혈증, 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis, RA), 안과 또는 눈 질환, 심혈관 질환, 막증식성 사구체신염(membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN), 안과 또는 눈 질환 또는 장애, 다발성 경화증(multiple sclerosis, MS), 중증 근무력증(myasthenia gravis, MG), 천식(asthma), 염증성 장질환(inflammatory bowel disease), 면역 복합체(immune complex, IC)-매개성 급성 염증성 조직 손상, 알츠하이머병(Alzheimer's disease, AD), 이식 장기 거부(transplanted organ rejection) 및 허혈-재관류 손상(ischemia-reperfusion injury)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0140] 질환 또는 상태는 눈 또는 안과 질환, 또는 이식된 장기로 인한 거부 또는 염증일 수 있다. 이러한 질환, 장애 또는 상태의 예는 당뇨병성 망막증 또는 황반변성, 예컨대 노화-관련 황반변성(AMD) 및 이식 신장 기능지연(DGF)이다.

[0141] 본원에 제공되는 폴리펩티드는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 보체 단백질 C3과 접촉시킴으로써 보체 활성화를 억제시키는데 사용될 수 있으며, 이에 의해 보체 단백질 C3은 절단되어 보체 활성화가 감소되거나 억제된다. 본원의 폴리펩티드를 이용한 치료, 방법 및 용도를 위한 대상체는 인간 및 사육 동물, 특히 개, 고양이 및 다른 애완동물 및 농장 동물을 포함하는 임의의 동물일 수 있다. 보체 활성화의 억제는 질환, 상태 또는 장애가 발생할 위험을 감소(예방)시키거나, 발생한 경우 질병, 장애 또는 상태를 약화시키거나, 질환, 장애 또는 상태를 치료할 수 있다. 보체 활성화의 억제는, 그 효과 중에서, 염증성 장애, 신경변성 장애 및 심혈관 장애 중에서 선택되는 보체-매개성 질환 또는 장애와 관련된 염증 증상의 감소를 초래한다. 위에 나타낸 바와 같이, 보체-매개성 질환 또는 장애 또는 상태는 패혈증, 류마티스성 관절염(RA), 눈 또는 안과 장애, 막증식성 사구체신염(MPGN), 다발성 경화증(MS), 이식된 장기 또는 조직의 지연된 거부 또는 염증, 중증 근무력증(MG), 천식, 염증성 장질환, 면역 복합체(IC)-매개성 급성 염증성 조직 손상, 알츠하이머병(AD) 및 허혈-재관류 손상, 및 당업자에게 공지된 임의의 다른 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0142] 보체-매개성 질환, 상태 또는 장애는 대상체의 치료로부터 발생할 수 있다. 예를 들어, 허혈-재관류 손상은 심근 경색(myocardial infarct, MI), 뇌졸중, 혈관형성술(angioplasty), 관상동맥 우회술(coronary artery bypass graft), 심폐 우회술(cardiopulmonary bypass, CPB) 및 혈액 투석(hemodialysis) 중에서 선택되는 사건 또는 치료에 의해 유발될 수 있다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 이용한 치료는 보체 매개성 장애, 상태 또는 질환을 야기하거나 또는 유발할 위험을 가진 대상체의 치료 전에 수행될 수 있다.

[0143] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 용도 및, 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 투여함으로써 보체 활성화에 의해 매개되거나 또는 이와 관련된 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 제공되며, 여기에서 보체 활성화의 억제는 질환 또는 상태를 치료 또는 개선한다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 또한 질환 또는 상태가 발생할 위험을 감소(예방)하거나, 또는 이러한 질환, 장애 또는 상태 발생의 증상을 감소시키기 위해 투여될 수 있다. 보체-매개성 질환, 상태 또는 장애는 상기 또는 하기에 언급된 임의의 것을 포함한다. 이식된 장기로 인한 눈 또는 안과 질환, 또는 거부 또는 염증이 포함된다. 이러한 질환 및 상태는 당뇨병성 망막증 및 황반변성, 예컨대 AMD, 및 이식 신장 기능지연(DGF)을 포함한다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드(또는 이를 암호화하는 핵산 분자 또는 벡터)는 예를 들어, 정맥내 또는 피하로 투여되는 것과 같이 비경구적으로 상기 및 본원의 다른 곳에서 논의된 것을 포함하는 임의의 적합한 경로 투여될 수 있다. 안과 장애의 치료를 위해, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 예를 들어, 유리체내 주사에 의해 또는 눈에의 국소 적용에 의해 국소적으로 투여될 수 있다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 예컨대 눈의 유리액(vitreous humor)으로의 형질도입을 용이하게 하기 위해 단백질 형질도입 도메인에의 융합에 의해 눈으로 도입되도록 변형될 수 있다. 임의의 적용, 방법 또는 사용을 위해, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 혈청 반감기를 증가시키도록 예를 들어, 페길화에 의해 변형될 수 있다.

[0144] 또한, (a) 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드; 및 (b) 보체-매개성 질환 또는 장애를 치료하기 위한 제2의 제제(들)를 포함하는 조합물(combination) 및 키트(kit)가 제공된다. 제2 제제는 항염증제(들) 및 항응고제(들), 예컨대 제한 없이 임의의 하나 이상의 비-스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti inflammatory drug, NSAID), 항대사제(antimetabolite), 코르티코스테로이드(corticosteroid), 진통제(analgesic), 세포독성제(cytotoxic agent), 전-염증성 사이토카인 억제제(pro-inflammatory cytokine inhibitor), 항염증성 사이토카인(anti-inflammatory cytokine), B 세포 표적화제(B cell targeting agent), T 항원을 표적으로 하는 화합물, 부착 분자 차단제(adhesion molecule blocker), 케모카인 수용체 길항제(chemokine receptor antagonist), 키나아제 억제제(kinase inhibitor), PPAR-ɣ(감마) 리간드, 보체 억제제(complement inhibitor), 헤파린(heparin), 와파린(warfarin), 아세노코우마롤(acenocoumarol), 페닌디온(phenindione), EDTA, 시트레이트(citrate), 옥살레이트(oxalate), 아르가트로반(argatroban), 레피루딘(lepirudin), 비발리루딘(bivalirudin) 및 크시멜라가트란(ximelagatran)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0145] 방법, 용도 또는 조합물은 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 변형 I41D 또는 I41S, 특히 I41S를 포함하는 것들, 및 특히 변형 Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, 또는 Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/ /G151H/Q175L/Q192D 또는 I41D/C122S/G151N/Q192T 또는 I41D/G151N/Q192T를 함유하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 포함하는 것들을 포함한다. 치환 C122S(프로테아제 도메인을 참조로)는 유리 시스테인을 제거하여 응집을 감소시키기 위해 포함된다. 비변형 MTSP-1 폴리펩티드는 프로테아제 도메인, 예컨대 서열번호 4에 제시된 아미노산 잔기의 서열의 것, 예컨

대 서열번호 35 및 42 중 어느 하나에 제시된 아미노산 잔기의 서열을 함유하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 포함한다.

[0146] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드, 예컨대 서열번호 35 및 42 중 어느 하나에 제시된 아미노산 잔기의 서열 또는 이의 촉매적 활성 부분을 함유하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드, 예컨대 치환 Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D를 함유하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 정맥 내 투여함으로써 DGF를 치료하는 방법이 제공된다. 투여량(dosage)은 임의의 적합한 용량(dose) 및 임의의 적합한 투여 요법(dosage regimen)을 포함한다. 단일 투여량은 0.1 mg 내지 1 mg을 포함한다. 치료는 1회일 수 있거나, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 매주, 격주 또는 매월과 같이 복수 회 반복될 수 있다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 증가된 반감기 또는 증가된 생체이용률(bioavailability)을 이루기 위해, 예컨대 페길화 또는 다량체화에 의해 변형될 수 있다.

[0147] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 예컨대, 전신적으로 또는 눈에 투여함으로써, 안과 장애 또는 눈의 장애를 치료하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 용도 및/또는 방법이 제공된다. 안과 장애는 AND와 같은 당뇨병성 망막증 및 황반변성을 포함한다. 적합한 투여량은 실험적으로 결정될 수 있으며, 이는 0.1 내지 1 mg의 단일 투여량을 포함한다. 이들 적응증에 사용하기 위한 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 예는 C3을 절단하는 본원에 제공되는 임의의 것이다. 이들은 서열번호 35 및 42 중 어느 하나에 제시된 아미노산 잔기의 서열 또는 이의 촉매적 활성 부분을 함유하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드, 예컨대 다음의 치환, 또는 삽입 및/또는 결실: Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D 또는 Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/G151H/Q175L/Q192D를 포함하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 또는 치환 I41D/G151N/Q192T 또는 I41D/C122S/G151N/Q192T를 포함하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 폴리펩티드는 상술한 바와 같이 눈에, 예를 들어 유리체내 주사 또는 다른 국소 방법에 의해 투여될 수 있다. 치료는 1회일 수 있거나, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 매주, 격주 또는 매월과 같이 복수 회 반복될 수 있다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 35의 것 또는 이의 촉매적 활성 부분 또는 전장 형태 또는 이의 촉매적 활성 부분을 포함한다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 증가된 반감기 또는 증가된 생체이용률을 이루기 위해 예를 들어, 페길화 또는 다량체화에 의해 변형될 수 있다.

[0148] 임의의 적용을 위해, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 단일쇄 또는 이중쇄 형태이거나 또는 생체 내에서 활성화되는 자이모겐(zymogen) 형태일 수 있다. 프로테아제 도메인은 단일쇄로서 활성이 있다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 약리적 특성을 변경 또는 개선하기 위한 페길화와 같은 다른 변형을 포함할 수 있다.

[0149] **상세한 설명**

[0150] **개요**

[0151] **A. 정의**

[0152] **B. MTSP-1 구조 및 기능**

[0153] **1. 세린 프로테아제**

[0154] **2. 구조**

[0155] **3. 기능/활성**

[0156] **C. C3을 표적으로 하는 것에 의한 보체 억제**

[0157] **1. 보체 단백질 C3 및 보체를 개시하는데 있어서 이의 역할**

[0158] **a. 고전 경로**

[0159] **b. 대체 경로**

[0160] **c. 렉틴 경로**

[0161] **d. 보체-매개성 이펙터 기능(effector function)**

[0162] **i. 보체-매개성 용해(lysis): 막 공격 복합체**

[0163] **ii. 염증**

[0164] iii. 화학주성(Chemotaxis)

[0165] iv. 옵소닌화(Opsonization)

[0166] v. 체액성 면역 반응(humoral immune response)의 활성화

[0167] 2. C3 구조 및 기능

[0168] a. C3a

[0169] b. C3b

[0170] i. C3b의 억제제

[0171] D. C3을 절단하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드

[0172] 1. 예시적인 변형된 MTSP-1 폴리펩티드

[0173] 2. 추가의 변형

[0174] a. 감소된 면역원성

[0175] b. Fc 도메인

[0176] c. 중합체에 대한 접합

[0177] d. 단백질 형질도입 도메인

[0178] E. 보체-매개성 기능에서 MTSP-1 활성을 평가 및/또는 모니터링하기 위한 검정

[0179] 1. 보체 단백질 C3을 절단하여 이를 불활성화시키기 위한 MTSP-1 활성 및 특이성의 평가 방법

[0180] a. 단백질 검출

[0181] i. SDS-PAGE 분석

[0182] ii. 효소 면역검정

[0183] iii. 방사 면역확산(Radial Immunodiffusion, RID)

[0184] b. 용혈성 검정

[0185] c. 절단 부위를 결정하기 위한 방법

[0186] 2. 야생형 MTSP-1 활성을 평가하기 위한 방법

[0187] a. MTSP-1 기질의 절단

[0188] b. MTSP-1-기질 결합 검정

[0189] c. C3 절단 검정

[0190] 3. 특이성

[0191] 4. 질환 모델

[0192] F. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산의 생산 방법

[0193] 1. MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산의 분리 또는 제조

[0194] 2. 돌연변이체 또는 변형된 핵산의 생성 및 폴리펩티드 암호화

[0195] 3. 벡터 및 세포

[0196] 4. 발현

[0197] a. 원핵생물 세포

[0198] b. 효모 세포

[0199] c. 곤충 및 곤충 세포

[0200] d. 포유동물 발현

[0201] e. 식물

[0202] 5. 정제

[0203] 6. 추가의 변형

[0204] a. 폐길화

[0205] b. 융합 단백질

[0206] 7. 핵산 분자

[0207] G. 조성물, 제형 및 투여량

[0208] 1. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 투여

[0209] 2. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산의 투여(유전자 치료요법)

[0210] H. 치료적 용도 및 치료 방법

[0211] 1. 보체 활성화에 의해 매개되는 질환

[0212] a. 류마티스성 관절염

[0213] b. 패혈증

[0214] c. 다발성 경화증

[0215] d. 알츠하이머병

[0216] e. 허혈-재관류 손상

[0217] f. 눈 장애

[0218] 노화-관련 황반변성(AMD)

[0219] g. 장기 이식 및 이식 신장 기능지연(DGF)

[0220] 2. 치료적 용도

[0221] a. 면역-매개성 염증 질환

[0222] b. 신경변성 질환

[0223] c. 심혈관 질환

[0224] d. 노화-관련 황반변성(AMD)

[0225] e. 장기 이식

[0226] 이식 신장 기능지연

[0227] 3. 병용 치료요법

[0228] I. 실시예

[0229] A. 정의

[0230] 달리 정의하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명(들)이 속한 분야의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원의 전체 개시내용 전반에 걸쳐 언급된 모든 특허, 특허 출원, 공개공보 및 간행물, 진뱅크(GENBANK) 서열, 웹사이트 및 기타 공개 자료는, 달리 언급하지 않는 한, 이들 전문이 참조로 포함된다. 본원의 용어에 대해 복수의 정의가 존재하는 경우, 본 섹션의 정의가 우선한다. URL 또는 이러한 다른 식별자 또는 주소를 참조로 하는 경우에, 이러한 식별자는 변경될 수 있고 인터넷상의 특정 정보는 등록 및 삭제될 수 있지만, 인터넷 및/또는 적절한 데이터베이스를 조사하면 동등한 정보가 공지되어 있으며 이에 용이하게 접근할 수 있다는 것이 이해된다. 이에 대한 언급은 이러한 정보의 이용 가능성 및 대중 보급성을 입증한다.

[0231] 본원에 사용된 바와 같이, 절단은 프로테아제에 의한 펩티드 결합의 파괴(breaking)를 지칭한다. 프로테아제에 대한 절단 부위 모티프(motif)는 자를 수 있는(scissile) 결합(각각 ... P3-P2-P1-P1'-P2'-P3' ...로 정의되는 프로테아제에 대한 절단 부위를 갖는 프라임되지 않은(unprimed) 및 프라임된(primed) 측면, 및 절단은 P1과 P1' 잔기 사이에서 일어남)에 대한 잔기 N- 및 C-말단을 포함한다. 인간 C3에서, C3 컨버타아제에 의한 절단은 C3의 잔기 R과 S 사이(서열번호 9의 잔기 746 내지 751, 인간 C3의 서열의 잔기 748 및 749 사이에서 절단)에서 일어난다:

[0232] P3 P2 P1 P1' P2' P3'

[0233] Leu Ala Arg ↓ Ser Asn Leu

[0234] 전형적으로, 생화학적 경로에서 기질의 절단은 활성화 절단 또는 억제성 절단이다. 활성화 절단은 비활성 형태에서 활성형으로의 폴리펩티드의 절단을 지칭한다. 이것은 예를 들어, 자이모겐의 활성 효소로의 절단을 포함한다. 활성화 절단은 또한 이에 의해 단백질이 자체적으로 활성을 갖는 하나 이상의 단백질로 쪼개지는 절단이다. 예를 들어, 보체 시스템은 단백질 분해성 절단 사건의 비가역적 캐스케이드이며, 이의 종결은 염증을 자극하고, 항원 식균작용(phagocytosis)을 촉진하며, 일부 세포를 직접 용해시키는 다수의 이펙터 분자의 형성을 초래한다. 따라서, C3 컨버타아제에 의한 C3a 및 C3b로의 C3의 절단은 활성화 절단이다. 대조적으로, 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 C3을 불활성화시키는 표적 부위에서 절단에 의한 것과 같은 C3의 억제성 절단을 시행한다.

[0235] 본원에 사용된 바와 같이, 억제성 절단 또는 불활성화 절단은 기능하지 않는 하나 이상의 분해 생성물로의 단백질의 절단이다. 억제성 절단은 단백질의 활성의 약화(diminishment) 또는 감소를 야기한다. 전형적으로, 단백질의 활성의 감소는 단백질이 관여하는 경로 또는 프로세스를 감소시킨다. 일 실시예에서, 억제성 절단인 임의의 하나 이상의 보체 단백질의 절단은 보체의 임의의 하나 이상의 고전, 렉틴 또는 대체 작용 경로의 동시(concomitant) 감소 또는 억제를 초래한다. 억제하기 위해, 절단은 단백질의 천연 형태와 비교하여 적어도 또는 적어도 약 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% 이상까지 활성을 감소시킨다. 억제성으로 절단하는데 필요한 단백질의 절단 퍼센트(percent cleavage)는 단백질마다 다르지만 단백질의 활성을 분석함으로써 결정될 수 있다.

[0236] 본원에 사용된 바와 같이, "보체 활성화(complement activation)"는 보체 경로의 활성화를 지칭하며, 예를 들어 보체 활성화는 프로테아제에 의한 임의의 하나 이상의 보체 경로의 기능 또는 활성의 증가, 또는 보체 경로에서 임의의 단백질의 활성의 증가를 지칭한다. 보체 활성화는 보체-매개성 세포 분해를 용해(lysis)를 초래할 수 있거나, 세포 또는 조직 파괴를 초래할 수 있다. 숙주 조직에서의 부적절한 보체 활성화는 많은 자가면역 및 염증성 질환의 병리에서 중요한 역할을 담당하며, 또한 생체부적합성(bioincompatibility)과 관련된 많은 질환 상태의 원인이 되거나 또는 이와 관련된다. 활성화는 기존 활성의 증가뿐만 아니라, 새로운 활성의 유도를 의미할 수 있음을 이해하여야 한다. 보체 활성화는 시험관 내(*in vitro*) 또는 생체 내(*in vivo*)에서 일어날 수 있다. 분석될 수 있고 본원에 기술되어 있는 보체의 예시적인 기능은 용혈 검정, 및 SDS PAGE에 이은 웨스턴 블롯(Western Blot) 또는 쿠마시 브릴리언트 블루 염색(Coomassie Brilliant Blue staining) 또는 ELISA에 의한 것과 같은 임의의 하나 이상의 보체 이펙터 분자를 측정하기 위한 검정을 포함한다. 일부 구현예에서, 보체 활성화는 본원에 기술된 프로테아제와 같은 프로테아제에 의해 프로테아제의 부재하에서의 보체의 활성과 비교하여 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 이상 억제된다.

[0237] 본원에 사용된 바와 같이, "보체 활성화를 억제하는(inhibiting complement activation)" 또는 "보체 불활성화(complement inactivation)"는 프로테아제에 의한 임의의 하나 이상의 보체 경로의 보체-매개성 기능 또는 활성, 또는 경로에서 임의의 단백질의 활성의 축소(reduction) 또는 감소(decrease)를 지칭한다. 보체의 기능 또는 활성은 시험관 내 또는 생체 내에서 일어날 수 있다. 분석될 수 있고 본원에 기술되어 있는 보체의 예시적인 기능은 용혈 검정, 및 SDS PAGE에 이은 웨스턴 블롯 또는 쿠마시 브릴리언트 블루 염색 또는 ELISA에 의한 것과 같은 임의의 하나 이상의 보체 이펙터 분자를 측정하기 위한 검정을 포함한다. 프로테아제는 보체 활성화를 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상 억제할 수 있다. 다른 구현예에서, 보체 활성화는 프로테아제에 의해 프로테아제의 부재하에서의 보체의 활성과 비교하여 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 이상 억제된다.

[0238] 본원에 사용된 바와 같이, "보체 단백질(complement protein)" 또는 "보체 성분(complement component)"은 감염에 대한 숙주의 방어 및 염증 과정에서 기능을 하는 보체 시스템의 단백질이다. 보체 단백질은 고전 경로에서 기능을 하는 단백질, 대체 경로에서 기능을 하는 단백질 및 렉틴 경로에서 기능을 하는 단백질을 포함한다. 보

체 단백질 중에는 보체 경로에 관여하는 프로테아제가 있다. 또한, 본원에 사용된 바와 같이, 보체 단백질은 보체 캐스케이드의 활성화 시 형성되는 임의의 "절단 산물(cleavage product)"("단편(fragment)"으로도 지칭됨)을 포함한다. 또한, 보체 단백질 중에는 iC3b 및 C3a-desArg와 같은 보체 단백질의 비활성 또는 변경된 형태가 있다. 따라서, 보체 단백질은 C1q, C1r, C1s, C2, C3, C3a, C3b, C3c, C3dg, C3g, C3d, C3f, iC3, C3a-desArg, C4, C4a, C4b, iC4, C4a-desArg, C5, C5a, C5a-des-Arg, C6, C7, C8, C9, MASP-1, MASP-2, MBL, 인자 B, 인자 D, 인자 H, 인자 I, CR1, CR2, CR3, CR4, 프로페르딘(properdin), C1Inh, C4bp, MCP, DAF, CD59 (MIRL), 클러스테린(clusterin) 및 HRF 및 임의의 보체 단백질의 대립 유전자(allelic) 및 종 변이체(species variant)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0239] 본원에 사용된 바와 같이, 보체 단백질의 "천연(native)" 형태는 보체 활성화의 부재시에 척추동물과 같은 유기체로부터 분리될 수 있고, 실험실에서 인간에 의해 의도적으로 변형되지 않은 보체 단백질이다. 천연의 보체 단백질의 예로는 C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4, 인자 B, 인자 D, 프로페르딘, C5, C6, C7, C6, 및 C9를 포함한다.

[0240] 일반적으로, "천연 보체 단백질(native complement protein)"은 비활성이며, 활성화시 활성을 획득한다. 활성화는 활성화 절단, 성숙 절단 및/또는 다른 단백질과의 복합체 형성을 필요로 할 수 있다. 예외적으로, 인자 I 및 인자 D는 그 천연 형태가 효소 활성을 갖고 있다. 일부 예에서, 천연 보체 단백질의 활성화는 단백질의 절단 후에 일어난다. 예를 들어, C3와 같은 보체 자이모겐은 프로테아제 절단에 의해 스스로 활성화되어, C3 컨버타아제 C4b2b에 의한 C3의 절단이 활성화 단편 C3a 및 C3b를 생성하는 프로테아제이다. 다른 예에서, 비활성 천연 보체 단백질의 절단은 단백질의 구조적 안전성에 변화를 일으켜 단백질을 활성화시킨다. 예를 들어, C3은 천연 단백질에서는 안정하지만, 단백질의 절단으로 인한 형태적 변화 이후 반응성이 높아지고 활성화될 수 있는 내부 티오에스테르 결합을 함유한다. 따라서, C3의 절단 산물은 생물학적으로 활성이다. C3의 활성화는 또한 절단 없이도 자발적으로 일어날 수 있다. 천연 C3에서 티오에스테르 결합의 자발적인 전환은 보체의 대체 경로 중의 개시 사건이다. 다른 예에서, 천연 보체 단백질의 활성화는 다른 활성 천연 보체 단백질의 활성을 억제하는 복합체화된 조절 분자의 방출 후 일어난다. 예를 들어, C1inh는 이들이 C1q와 복합체를 형성하지 않는 한, C1 및 C1r에 결합하여 이를 불활성화시킨다.

[0241] 본원에 사용된 바와 같이, "성숙 절단(maturation cleavage)"은 자이모겐의 활성화에 필요한 임의의 절단을 지칭하는 일반적인 용어이다. 이는 형태적 변화를 유도하여 활성을 일으키는 절단(즉, 활성화 절단)을 포함한다. 이는 또한 중요한 결합 부위가 노출되거나, 입체 장애가 노출되거나, 또는 억제성 절편(segment)이 제거 또는 이동되는 절단도 포함한다.

[0242] 본원에 사용된 바와 같이, 보체 단백질의 "변경된 형태(altered form)"는 분자 구조의 변형으로부터 나타나는 비-천연 형태로 존재하는 보체 단백질을 지칭한다. 예를 들어, 물과 티오에스테르의 C3 반응은 컨버타아제 절단의 부재시에 일어나, iC3으로 명명된 C3의 가수분해된 비활성 형태를 제공한다. 다른 예에서, C3a, C5a 및 C4a를 비롯한 아나필라톡신은 카복시펩티다제 N에 의해 더욱 안정하며, 덜 활성인 형태로 데스아르기닌화(desarginate)될 수 있다.

[0243] 본원에 사용된 바와 같이, 보체 단백질의 "단편(fragment)" 또는 "절단 산물(cleavage product)"은 천연 보체 단백질의 폴리펩티드 서열의 일부를 함유하는 보체 단백질의 영역(region) 또는 절편(segment)이다. 보체 단백질의 단편은 보통 보체 캐스케이드의 활성화 후 생성된다. 일반적으로, 단편은 천연 보체 단백질의 단백질분해성 절단으로부터 생성된다. 예를 들어, 보체 단백질 C3은 C3 컨버타아제에 의해 효소적으로 절단되어 2개의 단편: C3의 N-말단 부분을 구성하는 C3a; 및 C-말단 부분을 구성하고 세린 프로테아제 부위를 함유하는 C3b가 된다. 보체 단백질의 단편은 또한 보체 단백질의 다른 단편의 단백질분해성 절단으로부터 생성된다. 예를 들어, C3의 절단으로부터 생성된 단편인, C3b는 인자 I에 의해 절단되어 단편 iC3b 및 C3f가 된다. 일반적으로, 보체 단백질의 절단 산물은 생물학적으로 활성인 산물이며, 보체 시스템의 절단 이펙터 분자로서 기능을 한다. 따라서, 보체 단백질의 단편 또는 부분은 보체 단백질의 절단 산물, 및 보체 단백질의 적어도 하나의 활성을 보유하거나 나타내는 단백질의 부분도 포함한다.

[0244] 본원에 사용된 바와 같이, "절단 이펙터 분자(cleavage effector molecule)" 또는 "절단 이펙터 단백질(cleavage effector protein)"은 보체 시스템의 촉발된(triggered)-효소 캐스케이드의 결과로서 생성된 활성 절단 산물을 지칭한다. 보체 활성화로부터 생성된 절단 이펙터 분자, 단편 또는 절단 산물은 임의의 하나 이상의 보체-매개성 기능 또는 활성에 기여할 수 있으며, 이는 옵소닌화, 아나필락시스, 세포 용해 및 염증을 포함한다. 절단 또는 이펙터 분자의 예로는 C3a, C3b, C4a, C4b, C5a, C5b-9 및 Bb를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 보체 시스템의 절단 이펙터 분자는 캐스케이드에 관여함으로써, 염증 자극, 항원 식세포작용의 촉진 및

일부 세포의 직접 용해를 비롯한 활성을 나타낸다. 보체 절단 산물은 보체 경로의 활성화를 촉진하거나 이에 관여한다.

[0245] 본원에 사용된 바와 같이, "아나필라톡신(anaphylatoxin)"은 염증 반응에 관여하는, 특히 기생충에 대한 방어의 일부로서 관여하는 비만 세포 또는 호염기구(basophil)의 탈과립화(degranulation) 또는 이들로부터의 물질의 방출을 촉발하는 절단 이펙터 단백질이다. 탈과립화가 너무 강하면 알레르기 반응을 일으킬 수 있다. 아나필라톡신은 예를 들어, C3a, C4a 및 C5a를 포함한다. 아나필라톡신은 또한 평활근 세포의 경련(예컨대, 기관지 경련), 모세혈관의 투과성 증가 및 화학주성을 간접적으로 매개한다.

[0246] 본원에 사용된 바와 같이, "화학주성(chemotaxis)"은 아나필라톡신의 농도 증가 방향과 같이, 전형적으로 이의 농도 증가 방향의 화학유인 물질(chemoattractant) 쪽으로 유도되는 백혈구의 수용체-매개성 이동을 지칭한다.

[0247] 본원에 사용된 바와 같이, "옵소닌화(opsonization)"는 병원체 또는 다른 입자의 표면이 포식세포(phagocyte)에 의해 소화될 수 있도록 변경되는 것을 지칭한다. 병원체의 표면에 결합하거나 이를 변경시키는 단백질을 옵소닌이라 한다. 항체 및 보체 단백질은 호염구 및 대식세포와 같은 포식세포에 의한 흡수 및 파괴를 위해 세포 외 세균을 옵소닌화한다.

[0248] 본원에 사용된 바와 같이, "세포 용해(cell lysis)"는 벽이나 막의 파괴에 의한 세포의 붕괴 개방을 지칭한다. 적혈구 세포의 용혈은 세포 용해의 척도이다.

[0249] 본원에 사용된 바와 같이, "보체 단백질 C3" 또는 "C3"은 감염 및 염증 과정에 대한 숙주 방어에서 기능하는 보체 시스템의 보체 단백질 C3을 지칭한다. 인간 보체 단백질 C3은 22개의 아미노산 신호 펩티드(서열번호 9의 아미노산 1-22), 및 퓨린-유사 효소에 의해 제거되어 잔기 C559와 C816 사이에 이황화 결합에 의해 연결된 베타 사슬(서열번호 9의 아미노산 23-667) 및 알파 사슬(서열번호 9의 아미노산 672-1663)을 함유하는 성숙한 이중쇄 단백질을 생성하는 테트라-아르기닌 서열(서열번호 9의 아미노산 668-671)을 함유하는, 서열번호 9에 제시된 1663개 아미노산 단일쇄 프리-프로단백질(single-chain pre-proprotein) 또는 자이모겐이다. 보체 단백질 C3은 서열번호 9의 아미노산 748과 749 사이에 C3 컨버타아제(C4b2b 또는 C3bBb)에 의한 단백질분해성 절단에 의해 추가로 활성화된다.

[0250] 본원에 사용된 바와 같이, "자이모겐(zymogen)"은 활성화 절단과 같은 성숙 절단을 비롯한 단백질분해성 절단 및/또는 다른 단백질(들) 및/또는 보조인자(들)와의 복합체 형성에 의해 활성화되는 단백질을 지칭한다. 자이모겐은 단백질의 비활성 전구체이다. 이러한 전구체는 일반적으로 활성 형태보다 더 크지만, 반드시 클 필요는 없다. MTSP-1 또는 보체 단백질 C3과 관련하여, 자이모겐은 촉매적 및 자가촉매적 절단을 비롯한 특정 절단에 의해, 또는 활성 효소를 생산하는 활성화 보조인자의 결합에 의해 활성 효소로 전환된다. 따라서, 자이모겐은 활성인자의 작용에 의해 단백질분해성 효소로 전환되는, 효소적으로 비활성인 단백질이다. 절단은 자가 촉매적으로 실시될 수 있다. 다수의 보체 단백질이 자이모겐이며; 이들은 비활성이지만, 감염 후 보체 시스템의 개시 시에 절단되어 활성화된다. 자이모겐은 일반적으로 비활성이며, 자이모겐의 프로영역(proregion)의 촉매적 또는 자가촉매적 절단에 의해 성숙한 활성 폴리펩티드로 전환될 수 있다.

[0251] 본원에 사용된 바와 같이, "프로영역(proregion)", "프로펩티드(propeptide)" 또는 "프로 서열(pro sequence)"은 성숙한 단백질을 생산하기 위해 절단되는 단백질의 영역 또는 절편을 지칭한다. 이는 촉매 기구(catalytic machinery)를 차폐(masking)시켜 촉매 중간체의 형성을 방해함으로써(즉, 기질 결합 부위를 입체적으로 폐쇄함으로써) 효소 활성을 억제는 기능을 하는 절편을 포함할 수 있다. 프로영역은 성숙한 생물학적으로 활성인 폴리펩티드의 아미노 말단에 위치한 아미노산 서열이며, 소수의 작은 아미노산이거나 다중도메인 구조일 수 있다.

[0252] 본원에 사용된 바와 같이, "활성화 서열(activation sequence)"은 활성 프로테아제를 형성하기 위해 활성화 절단 또는 성숙 절단을 필요로 하는 부위인 자이모겐 내의 아미노산의 서열을 지칭한다. 활성화 서열의 절단은 자가 촉매적으로 촉매되거나 또는 파트너를 활성화시킴으로써 촉매될 수 있다.

[0253] 활성화 절단은 활성에 필요한 형태적 변화가 일어나는 성숙 절단의 한 유형이다. 이는 예를 들어, 절단이 촉매 잔기와 같은 촉매 기구의 보존된 영역과 상호작용하여 활성에 필요한 형태적 변화를 유도하는 새로운 N-말단을 생성하는 세린 프로테아제에 대한 고전 활성화 경로이다. 활성화는 프로테아제의 다중쇄 형태를 생성할 수 있다. 일부 예에서, 프로테아제의 단일쇄 형태는 단백질분해 활성을 나타낼 수 있다.

[0254] 본원에 사용된 바와 같이, "도메인(domain)"은 분자의 다른 부분과 구조적 및/또는 기능적으로 다르고 식별 가능한, 단백질 또는 암호화 핵산과 같은 분자의 일부를 지칭한다. 예시적인 폴리펩티드 도메인은 하나 이상의 구

조적 모티프(예를 들어, 루프 영역에 의해 연결된 알파 나선(helix) 및/또는 베타 가닥(strand)의 조합)로 이루어진 폴리펩티드 내에서 독립적으로 폴딩된 구조(folded structure)를 형성할 수 있고/있거나, 효소 활성과 같은 특정한 기능적 활성, 이량체화 또는 기질-결합에 의해 인식되는 폴리펩티드의 부분이다. 폴리펩티드는 하나 이상의, 전형적으로 하나를 초과하는 별개의 도메인을 가질 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드는 하나 이상의 구조적 도메인 및 하나 이상의 기능적 도메인을 가질 수 있다. 단일 폴리펩티드 도메인은 구조 및 기능에 기초하여 구별될 수 있다. 도메인은 아미노산의 연속적인 선형 서열을 포함할 수 있다. 대안적으로, 도메인은 복수의 비-연속적인 아미노산 부위를 포함할 수 있으며, 이는 폴리펩티드의 아미노산의 선형 서열을 따라 비-연속적이다. 전형적으로, 폴리펩티드는 복수의 도메인을 함유한다. 예를 들어, 세린 프로테아제는 프로테아제 도메인(들)의 서열에 기초하여 특성화될 수 있다. 당업자는 폴리펩티드 도메인에 친숙하며, 다른 이러한 도메인과 구조적 및/또는 기능적 상동성에 의해 이를 식별할 수 있다. 본원의 예시를 위해, 정의가 제공되지만, 특정 도메인을 명칭으로 인식하는 것은 당업자에게 잘 이해된다. 필요한 경우, 적절한 소프트웨어를 사용하여 도메인을 식별할 수 있다.

[0255] 본원에 사용된 바와 같이, 폴리펩티드의 "구조 영역(structural region)"은 적어도 하나의 구조 도메인을 함유하는 폴리펩티드의 영역이다.

[0256] 본원에 사용된 바와 같이, "프로테아제 도메인(protease domain)"은 프로테아제의 촉매적 활성 부분이다. 프로테아제의 프로테아제 도메인에 대한 언급은 임의의 이러한 단백질의 단일쇄, 이중쇄 및 다중쇄 형태를 포함한다. 단백질의 프로테아제 도메인은 그것의 단백질분해 활성, 예컨대 예를 들어, 그것의 촉매적 중심에 필요한 그 단백질의 모든 필수 특성을 포함한다.

[0257] 본원에 사용된 바와 같이, 프로테아제, 예를 들어 MTSP-1 폴리펩티드의 "촉매적 활성 부분(catalytically active portion)" 또는 "촉매적 활성 도메인(catalytically active domain)"은 프로테아제 도메인, 또는 프로테아제 활성을 보유하는 임의의 단편 또는 이의 일부를 지칭한다. 예를 들어, MTSP-1 폴리펩티드의 촉매적 활성 부분은 프로테아제 도메인의 분리된 단일쇄 형태 또는 활성화된 이중쇄 형태를 포함하는 MTSP-1 프로테아제 도메인일 수 있다. 각각의 단백질의 자이모겐 형태는 단일쇄 형태이며, 이는 절단에 의해 활성인 이중쇄 형태로 전환될 수 있다. 프로테아제 도메인은 또한 이중쇄 형태로 전환될 수 있다. 중요하게는, 적어도 시험관 내(*in vitro*)에서, 단일쇄 형태의 프로테아제 및 이의 촉매적 도메인 또는 단백질분해적 활성 부분(전형적으로, C-말단 절단물(truncation))이 프로테아제 활성을 나타낸다.

[0258] 본원에 사용된 바와 같이, "프로테아제 도메인 또는 프로테아제의 촉매적 활성 부분을 암호화하는 핵산"은 연속 서열로서 프로테아제의 다른 연속 부분이 아닌, 언급된 단일쇄 프로테아제 도메인 또는 이의 활성 부분만을 암호화하는 핵산을 칭한다.

[0259] 본원에 사용된 바와 같이, 폴리펩티드가 프로테아제 도메인으로 필수적으로 이루어진다는 언급은 폴리펩티드의 일부만이 프로테아제 도메인 또는 이의 촉매적 활성 부분임을 의미한다. 폴리펩티드는 선택적으로 추가의 비-프로테아제-유래의 아미노산 서열을 포함할 수 있으며, 일반적으로 이를 포함할 것이다.

[0260] 본원에 사용된 바와 같이, "프로테아제의 활성 부위(active site)"는 기질의 촉매작용이 일어나는 기질 결합 부위를 지칭한다. 활성 부위의 구조 및 화학적 특성은 기질의 인식 및 결합에 이어서 기질 내 절단 가능한 결합의 가수분해 및 절단을 가능하게 한다. 프로테아제의 활성 부위는 펩티드 절단의 촉매적 메커니즘에 기여하는 아미노산뿐만 아니라, 확대된(extended) 기질 결합 특이성에 기여하는 아미노산과 같은 기질 서열 인식에 기여하는 아미노산을 함유한다.

[0261] 본원에 사용된 바와 같이, C3의 표적 부위는 절단되는 경우, C3을 불활성화시키는 부위를 지칭한다. 이러한 부위의 예는 다음과 같다:

[0262] Q H A R ↓ A S H L (서열번호 9의 잔기 737-744)

[0263] P4P3P2P1 ↓ P1' P4'.

[0264] 본원에 사용된 바와 같이, "기질 인식 부위(substrate recognition site)" 또는 "절단 서열(cleavage sequence)"은 프로테아제에 의해 절단되는 프로테아제의 활성 부위에 의해 인식되는 서열을 지칭한다. 전형적으로, 세린 프로테아제의 경우, 절단 서열은 많은 프로테아제의 확대된 기질 특이성에 맞추기 위해 길이가 6개인 잔기이지만, 프로테아제에 따라서 더 길거나 더 짧을 수 있다. 전형적으로, 예를 들어, 세린 프로테아제의 경우, 절단 서열은 기질에서 P1-P4 및 P1'-P4' 아미노산으로 구성되며, 여기에서 절단은 P1 위치 다음에서 일어난다. 전형적으로, 세린 프로테아제에 대한 절단 서열은 많은 프로테아제의 확대된 기질 특이성에 맞추기 위해

길이가 6개인 잔기이지만, 프로테아제에 따라서 더 길거나 더 짧을 수 있다.

[0265] 본원에 사용된 바와 같이, "표적 기질(target substrate)"은 프로테아제에 의해 절단되는 기질을 지칭한다. 전형적으로, 표적 기질은 프로테아제에 의해 그 기질 인식 부위에서 특이적으로 절단된다. 최소한, 표적 기질은 절단 서열을 구성하는 아미노산을 포함한다. 선택적으로, 표적 기질은 절단 서열 및 임의의 다른 아미노산을 함유하는 펩티드를 포함한다. 프로테아제에 의해 인식되는 절단 서열을 함유하는 전장 단백질, 대립유전자 변이체, 동형 단백질, 또는 이들의 임의의 부분은 프로테아제에 대한 표적 기질이다. 예를 들어, 보체 불활성화가 의도되는 본원의 목적의 경우, 표적 기질은 보체 단백질 C3이거나, 또는 MTSP-1 폴리펩티드에 의해 인식되는 절단 서열을 함유하는 이의 임의의 부분 또는 단편이다. 이러한 표적 기질은 정제된 단백질일 수 있거나, 또는 시험관 내 혼합물 또는 생체 내 혼합물과 같은 혼합물로 존재할 수 있다. 혼합물은 예를 들어, 혈액 또는 혈청 또는 모유, 또는 다른 조직액을 포함할 수 있다. 또한, 표적 기질은 프로테아제에 의한 기질의 절단에 영향을 미치지 않는 추가의 모이어티(moiety)를 함유하는 펩티드 또는 단백질을 포함한다. 예를 들어, 표적 기질은 4개의 아미노산 펩티드 또는 형광발생성(fluorogenic) 모이어티에 화학적으로 연결된 전장 단백질을 포함할 수 있다. 프로테아제는 표적 기질에 대해 더 큰 기질 특이성을 나타내도록 변형될 수 있다.

[0266] 본원에 사용된 바와 같이, "MTSP-1" 또는 "MTSP1" 또는 "막-유형 세린 프로테아제(membrane-type serine protease)" "MTSP-1 폴리펩티드"는 재조합적으로 생성된 폴리펩티드, 합성적으로 생산된 폴리펩티드, 및 상피세포, 암세포, 간 및 혈액을 포함하지만 이에 한정되지 않는 세포 또는 조직으로부터 추출되거나 분리된 MTSP-1 폴리펩티드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 MTSP-1 폴리펩티드를 지칭한다. MTSP-1에 대해 상호교환적으로 사용되는 대안적인 명칭은 막-유형 세린 프로테아제 및 매트립타아제(matriptase) 및 에피틴(Epithin) 및 TMPRSS1 및 종양 형성성(tumorigenicity) 14 단백질의 억제제 및 프로스타민(Prostamin) 및 세린 프로테아제 14(ST14) 및 세린 프로테아제 TADG-15 및 종양-관련 차별-발현 유전자 15(TADG-15) 단백질을 포함한다. MTSP-1은 인간 및 비-인간 기원의 동물을 포함하지만 이에 한정되지 않는 상이한 종으로부터의 관련된 폴리펩티드를 포함한다. 인간 MTSP-1은 MTSP-1, 대립유전자 변이체, 동형 단백질, 핵산으로부터의 합성 분자, 인간 조직 및 세포로부터 분리된 단백질, 및 이의 변형된 형태를 포함할 수 있다.

[0267] 예시적인 비변형 인간 MTSP-1 폴리펩티드는 비변형 및 야생형 MTSP-1 폴리펩티드(서열번호 1) 및 프로테아제 도메인(예컨대, 서열번호 2에 제시된 MTSP-1의 단일쇄 프로테아제 도메인)을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 당업자는 전장의 야생형 MTSP-1 폴리펩티드(서열번호 1)의 참조 위치(referenced position)가 MTSP-1 프로테아제 도메인(서열번호 2)과 비교할 때 614개 아미노산 잔기에 의해 상이하다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 서열번호 2의 첫 번째 아미노산 잔기는 서열번호 1의 615번째(615^{th}) 아미노산 잔기에 "상응한다". 다른 구현예에서, MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 99에 제시된 것과 같은 MTSP-1의 임의의 하나 이상의 대립유전자 변이체일 수 있다.

[0268] MTSP-1 프로테아제는 단일쇄 자이모겐으로서, 및 활성화된 이중쇄 폴리펩티드로서 발생한다. MTSP-1에 대한 언급은 이의 활성 단일쇄 및 이중쇄 형태를 포함한다. 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드는 화학적 변형 또는 번역 후 변형에 의해서와 같이 추가로 변형될 수 있다. 이러한 변형은 글리코실화, 페길화, 알부민화, 파르네실화, 카복실화, 하이드록실화, 인산화, 헤실화(HESylation), 파실화(PASylation) 및 당업계에 공지된 다른 폴리펩티드 변형을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0269] MTSP-1은 인간 및 비-인간 종을 비롯한 임의의 종으로부터의 MTSP-1을 포함한다. 비-인간 기원의 MTSP-1 폴리펩티드는 쥣과 및 랫트 MTSP-1 폴리펩티드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 비-인간 기원의 예시적인 MTSP-1 폴리펩티드는 예를 들어, 마우스(무스 무스쿨루스(*Mus musculus*), 서열번호 12) 및 랫트(라투스 노르베기쿠스(*Rattus norvegicus*), 서열번호 13)를 포함한다.

[0270] MTSP-1 폴리펩티드에 대한 언급은 또한 단일쇄 또는 이중쇄 형태의 전구체 폴리펩티드 및 성숙 MTSP-1 폴리펩티드, 활성을 갖는 이의 절단된 형태, 분리된 프로테아제 도메인을 포함하며, 전장 형태(서열번호 1 또는 3) 또는 이의 프로테아제 도메인(서열번호 2 또는 4)에 대해 적어도 또는 적어도 약 40%, 45%, 50%, 55%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성(identity)을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 대립유전자 변이체 및 종 변이체, 스플라이스 변이체에 의해 암호화되는 변이체 및 다른 변이체를 포함한다. MTSP-1 폴리펩티드는 조직-특이적 동형 단백질 및 이의 대립유전자 변이체, 핵산의 번역에 의해 제조된 합성 분자, 화학적 합성, 예컨대 재조합 방법을 통한 보다 짧은 폴리펩티드의 연결을 포함하는 합성에 의해 생성된 단백질, 인간 및 비-인간 조직 및 세포로부터 분리된 단백질, 키메라 MTSP-1 폴리펩티드 및 이의 변형된 형태를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. MTSP-1 폴리펩티드는 또한 충분한 길이인 MTSP-1의 단편 또는 부분을 포함하

거나, 또는 전장의 성숙 폴리펩티드의 적어도 하나의 활성(필요할 경우 활성화 시)을 보유하는 적절한 영역을 포함한다. 일 예에서, MTSP-1의 부분은 예를 들어, 서열번호 1에 제시된 WT MTSP-1 서열의 아미노산 615-855에 상응하는 서열번호 2에 제시된 프로테아제 도메인과 같은 프로테아제 도메인이다. MTSP-1 폴리펩티드는 또한 화학적 또는 번역후 변형을 함유하는 것 및 화학적 또는 번역후 변형을 함유하지 않는 것을 포함한다. 이러한 변형은 페길화, 알부민화, 글리코실화, 파르네실화, 카복실화, 하이드록실화, 인산화, 헤실화, 파실화 및 당업계에 공지된 다른 변형을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0271] 본원에 사용된 바와 같이, "MTSP-1 프로테아제" 또는 "MTSP-1 프로테아제 도메인"은 재조합적으로 생성된 폴리펩티드, 합성적으로 생산된 폴리펩티드, 및 간 및 혈액을 포함하지만 이에 한정되지 않는 세포 또는 조직으로부터 추출되거나 분리된 MTSP-1 폴리펩티드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 MTSP-1 폴리펩티드를 지칭한다. MTSP-1 프로테아제는 인간 및 비-인간 기원의 동물을 포함하지만 이에 한정되지 않는 상이한 종으로부터의 관련된 폴리펩티드를 포함한다. 인간 MTSP-1 프로테아제 또는 MTSP-1 프로테아제 도메인은 MTSP-1, 대립유전자 변이체, 동형 단백질, 핵산으로부터의 합성 분자, 인간 조직 및 세포로부터 분리된 단백질, 및 이의 변형된 형태를 포함한다. 예시적인 참조 인간 MTSP-1 프로테아제 도메인은 비변형 및 야생형 MTSP-1 프로테아제 도메인(서열번호 2) 및 대안적인 프로테아제 도메인(예컨대, 서열번호 4에 제시된 MTSP-1 프로테아제 도메인)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 당업자는 MTSP-1 프로테아제 도메인(서열번호 2)의 참조 위치가 전장 WT 서열을 함유하는 MTSP-1 폴리펩티드인 전장의 MTSP-1 폴리펩티드(서열번호 1)와 비교하여 614개 아미노산 잔기에 의해 상이하다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 서열번호 2의 첫 번째 아미노산 잔기는 서열번호 1의 615번째 아미노산 잔기에 "상응한다".

[0272] 본원에 사용된 바와 같이, "변형(modification)"은 핵산 분자에서의 폴리펩티드의 아미노산의 서열 또는 뉴클레오티드의 서열의 변형을 지칭하며, 아미노산 또는 뉴클레오티드의 결실, 삽입 및 치환을 각각 포함한다. 변형된 MT-SP1 폴리펩티드는 폴리펩티드의 1차 서열에 변형을 함유하는 MT-SP1 폴리펩티드를 지칭한다. 폴리펩티드를 변형시키는 방법은 재조합 DNA 방법을 사용하는 것과 같은, 당업자에게 통상적인 방법이다. 번역-후 변형과 같은 다른 변형, 및 중합체와 같은 모이어티에 대한 접합, 예컨대 PEG 모이어티, 및 검출 또는 분리를 위한 태그(tag)에 대한 언급이 그와 같이 명시되어 있다.

[0273] 본원에 사용된 바와 같이, "치환(substitution)" 또는 "치환(replacement)"은 천연의 표적, 야생형 또는 다른 핵산 또는 폴리펩티드 서열에 하나 이상의 뉴클레오티드 또는 아미노산을 분자 길이(잔기의 수로 기재됨)에 변화없이 대안적인 뉴클레오티드 또는 아미노산으로 대체하는 것을 지칭한다. 따라서, 분자에서의 하나 이상의 치환은 분자의 아미노산 잔기 또는 뉴클레오티드의 수를 변화시키지 않는다. 특정 폴리펩티드와 비교하여, 아미노산 치환은 폴리펩티드 서열의 길이에 따라 아미노산 잔기의 수의 측면에서 나타낼 수 있다. 예를 들어, 아르기닌 (Arg; R)의 글루타민(Gln; Q)으로의 치환(substitution)/치환(replacement)인 아미노산 서열의 35번째 위치에서 아미노산의 변형을 갖는 변형된 폴리펩티드는 R35Q, Arg35Gln 또는 35Q로 나타낼 수 있다. 간단히 R35는 변형된 35번째 위치에서의 아미노산이 아르기닌임을 나타내기 위해 사용될 수 있다.

[0274] 본원에 사용된 바와 같이, "변형된 MTSP-1" 또는 "변형된 MTSP-1 폴리펩티드"는 비변형 형태와 비교하여, 변경된 기질 특이성과 같은 변경된 활성을 나타내는 MTSP-1 프로테아제를 지칭한다. 이러한 프로테아제는 야생형 MTSP-1과 비교하여, 보체 단백질 C3을 절단하기 위한 MTSP-1 프로테아제의 활성, 예컨대 기질 특이성 또는 선택성이 변경되도록 하는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 변형(즉, 아미노산의 변화)을 포함한다. 변형된 MTSP-1은 변형된 MTSP-1 프로테아제가 프로테아제의 활성 또는 기질 특이성을 변경시키는 영역 내 변형을 함유하고 그 프로테아제가 단백질분해적 활성인 한, 전장의 MTSP-1 프로테아제일 수 있거나, 또는 MTSP-1의 프로테아제 도메인과 같은 전장 프로테아제의 일부일 수 있다. 변형된 MTSP-1 프로테아제 또는 변형된 MTSP-1 프로테아제 도메인은 또한 프로테아제의 기질 특이성에 영향을 미치지 않는 영역 내 다른 변형을 포함할 수 있다. 따라서, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 전형적으로 야생형 MTSP-1 폴리펩티드의 아미노산의 상응하는 서열에 대해 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 갖는다. 변형된 전장의 MTSP-1 폴리펩티드 또는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 촉매적 활성 부분 또는 프로테아제 도메인은 융합 단백질이 표적 특이성을 지니는 한 융합 단백질인 폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[0275] 본원에 사용된 바와 같이, 키모트립신 번호 매김은 서열번호 14의 19-263 잔기에 상응하는 성숙 키모트립신 폴리펩티드의 아미노산 번호 매김을 지칭한다. 예를 들어, MTSP-1의 프로테아제 도메인과 같은 다른 프로테아제의 프로테아제 도메인은 키모트립신과 함께 정렬될 수 있다. 이러한 경우에, 키모트립신의 아미노산에 상응하는 MTSP-1의 아미노산은 키모트립신 아미노산의 번호 매김으로 제공된다. 상응하는 위치는 수동 정렬을 사용하거나

또는 이용 가능한 수많은 정렬 프로그램(예를 들어, BLASTP)을 사용함으로써 당업자에 의해 이러한 정렬에 의해 결정될 수 있다. 상응하는 위치는 또한 예를 들어, 단백질 구조의 컴퓨터 모의 정렬을 사용함으로써 구조적 정렬에 기초하여 결정될 수 있다. 폴리펩티드의 아미노산이 개시된 서열의 아미노산에 상응한다는 언급은 GAP 알고리즘과 같은 표준 정렬 알고리즘을 사용하여 동일성 또는 상동성(보존적 아미노산이 정렬되는 경우)이 최대가 되도록 그 폴리펩티드를 개시된 서열과 정렬시켰을 때 확인되는 아미노산을 지칭한다. 서열번호 1에 제시된 MTSP-1 폴리펩티드의 아미노산 위치 615-855의 상응하는 키모트립신 번호는 표 1에 제공된다. 서열번호 1에 제시된 서열에 대한 아미노산 위치는 정상적인 폰트(font)이며, 이 위치에서 아미노산 잔기는 굵은 활자체이고, 상응하는 키모트립신 번호는 이탤릭체이다. 예를 들어, MTSP-1의 세린 프로테아제 도메인(서열번호 2)과 성숙 키모트립신의 정렬 시, MTSP-1 프로테아제 도메인의 위치 1에 있는 V는 키모트립신 번호 매김으로 V16으로 매겨진다. 이에 따라 후속 아미노산도 번호 매김 된다. 일 예에서, 전장의 MTSP-1(서열번호 1)의 아미노산 위치 708번 또는 MTSP-1의 프로테아제 도메인(서열번호 2)의 위치 94번에 있는 F는 키모트립신 번호 매김에 기초하여 F99에 상응한다. 잔기가 프로테아제에는 존재하지만 키모트립신에는 존재하지 않는 경우, 그 아미노산 잔기는 문자 표기법이 주어진다. 예를 들어, 키모트립신 번호 매김에 기초할 때 아미노산 60인, 루프의 일부이지만 키모트립신과 비교하여 MTSP-1 서열에만 삽입되어 있는 키모트립의 잔기는 예를 들어, D60b 또는 R60c로 지칭된다. 이러한 잔기는 서열번호 1에 제시된 성숙 MTSP-1 서열(인간)에 대한 번호 매김에 의해, 각각 D661 및 R662에 상응한다.

[0276] **[표 1]**

[0277] MTSP-1의 키모트립신 번호 매김

615	616	617	618	619	620	621	622	623	624	625	626	627	628	629
V	**V**	**G**	**G**	**T**	**D**	**A**	**D**	**E**	**G**	**E**	**W**	**P**	**W**	**Q**
16	*17*	*18*	*19*	*20*	*21*	*22*	*23*	*24*	*25*	*26*	*27*	*28*	*29*	*30*
630	631	632	633	634	635	636	637	638	639	640	641	642	643	644
V	**S**	**L**	**H**	**A**	**L**	**G**	**Q**	**G**	**H**	**I**	**C**	**G**	**A**	**S**
31	*32*	*33*	*34*	*35*	*36*	*37*	*38*	*39*	*40*	*41*	*42*	*43*	*44*	*45*
645	646	647	648	649	650	651	652	653	654	655	656	657	658	659
L	**I**	**S**	**P**	**N**	**W**	**L**	**V**	**S**	**A**	**A**	**H**	**C**	**Y**	**I**
46	*47*	*48*	*49*	*50*	*51*	*52*	*53*	*54*	*55*	*56*	*57*	*58*	*59*	*60*
660	661	662	663	664	665	666	667	668	669	670	671	672	673	674
D	**D**	**R**	**G**	**F**	**R**	**Y**	**S**	**D**	**P**	**T**	**Q**	**W**	**T**	**A**
60a	*60b*	*60c*	*60d*	*60e*	*60f*	*60g*	*60h*	*60i*	*61*	*62*	*63*	*64*	*65*	*66*
675	676	677	678	679	680	681	682	683	684	685	686	687	688	689
F	**L**	**G**	**L**	**H**	**D**	**Q**	**S**	**Q**	**R**	**S**	**A**	**P**	**G**	**V**
67	*68*	*69*	*70*	*71*	*72*	*73*	*74*	*74a*	*75*	*76*	*77*	*78*	*79*	*80*
690	691	692	693	694	695	696	697	698	699	700	701	702	703	704
Q	**E**	**R**	**R**	**L**	**K**	**R**	**I**	**I**	**S**	**H**	**P**	**F**	**F**	**N**
81	*82*	*83*	*84*	*85*	*86*	*87*	*88*	*89*	*90*	*91*	*92*	*93*	*94*	*95*
705	706		707	708	709	710	711	712	713	714	715	716	717	718
D	**F**		**T**	**F**	**D**	**Y**	**D**	**I**	**A**	**L**	**L**	**E**	**L**	**E**
96	*97*	*97a*	*98*	*99*	*100*	*101*	*102*	*103*	*104*	*105*	*106*	*107*	*108*	*109*
719	720	721	722	723	724	725	726	727	728	729	730	731	732	733
K	**P**	**A**	**E**	**Y**	**S**	**S**	**M**	**V**	**R**	**P**	**I**	**C**	**L**	**P**
110	*111*	*112*	*113*	*114*	*115*	*116*	*117*	*118*	*119*	*120*	*121*	*122*	*123*	*124*
734	735	736	737	738	739	740	741	742	743	744	745	746	747	748
D	**A**	**S**	**H**	**V**	**F**	**P**	**A**	**G**	**K**	**A**	**I**	**W**	**V**	**T**
	126	*127*	*128*	*129*	*130*	*131*	*132*	*133*	*134*	*135*	*136*	*137*	*138*	*139*
749	750	751	752	753	754	755	756	757		758	759	760	761	762
G	**W**	**G**	**H**	**T**	**Q**	**Y**	**G**	**G**		**T**	**G**	**A**	**L**	**I**
140	*141*	*142*	*143*	*144*	*145*	*146*	*147*	*148*	*149*	*150*	*151*	*152*	*153*	*154*
763	764	765	766	767	768	769	770	771	772	773	774	775	776	777
L	**Q**	**K**	**G**	**E**	**I**	**R**	**V**	**I**	**N**	**Q**	**T**	**T**	**C**	**E**
155	*156*	*157*	*158*	*159*	*160*	*161*	*162*	*163*	*164*	*165*	*166*	*167*	*168*	*169*
778	779	780	781	782	783	784	785	786	787	788	789	790	791	792
N	**L**	**L**	**P**	**Q**	**Q**	**I**	**T**	**P**	**R**	**M**	**M**	**C**	**V**	**G**
170	*171*	*172*	*173*	*174*	*175*	*176*	*177*	*178*	*179*	*180*	*181*	*182*	*183*	*184*
793	794	795	796	797	798	799	800	801	802	803	804	805	806	807

[0278]

F	**L**	**S**	**G**	**G**	**V**	**D**	**S**	**C**	**Q**	**G**	**D**	**S**	**G**	**G**
184a	*185*	*186*	*186a*	*187*	*188*	*189*	*190*	*191*	*192*	*193*	*194*	*195*	*196*	*197*
808	809	810	811	812	813	814	815	816	817	818	819	820	821	822
P	**L**	**S**	**S**	**V**	**E**	**A**	**D**	**G**	**R**	**I**	**F**	**Q**	**A**	**G**
198	*199*	*200*	*201*	*202*	*203*	*204*	*204a*	*205*	*206*	*207*	*208*	*209*	*210*	*211*
823	824	825	826	827	828	829	830	831	832	833	834	835	836	837
V	**V**	**S**	**W**	**G**	**D**	**G**	**C**	**A**	**Q**	**R**	**N**	**K**	**P**	**G**
212	*213*	*214*	*215*	*216*	*217*	*218*	*219*	*220*	*221*	*222*	*223*	*224*	*225*	*226*
838	839	840	841	842	843	844	845	846	847	848	849	850	851	852
V	**Y**	**T**	**R**	**L**	**P**	**L**	**F**	**R**	**D**	**W**	**I**	**K**	**E**	**N**
227	*228*	*229*	*230*	*231*	*232*	*233*	*234*	*235*	*236*	*237*	*238*	*239*	*240*	*241*
853	854	855												
T	**G**	**V**												
242	*243*	*244*												

[0279]

[0280] 본원에 사용된 바와 같이, k_{cat}는 효소의 촉매 활성의 척도이고; k_{cat}의 단위는 초$^{-1}$이다. k_{cat}의 역수(reciprocal)는 하나의 기질 분자를 "턴 오버(turn over)"하기 위해 효소 분자에 의해 요구되는 시간이고; k_{cat}는 초당 효소 분자당 턴 오버된 기질 분자의 수를 측정한다. k_{cat}는 또한 턴오버 수로 불린다.

[0281] 본원에 사용된 바와 같이, 표적 기질에 대한 특이성은 비-표적 기질로도 지칭되는 다른 기질과 비교하여, 프로테아제에 의한 표적 기질의 절단이 우선(preference)되는 것을 지칭한다. 특이성은 특이성 상수(k_{cat}/K_m)에 반영되며, 이는 그 기질에 대한 프로테아제의 친화성 및 효소의 효율의 척도이다. k_{cat}/K_m은 효소 효율의 척도이고; 큰 값의 k_{cat}(빠른 턴 오버) 또는 작은 값의 K_m(기질에 대한 높은 친화성)은 k_{cat}/K_{mlarge}를 만든다.

[0282] 본원에 사용된 바와 같이, 절단에 대한 특이성 상수는 (k_{cat}/K_m)이며, 여기에서 K_m은 미카엘리스-멘턴 상수(Michaelis-Menton constant)(1/2 V_{max}에서 [S])이고, k_{cat}는 $V_{max}/[E_T]$이며, 여기에서 E_T는 최종 효소 농도이다. 매개변수 k_{cat}, K_m 및 k_{cat}/K_m은 기질 농도의 역수(inverse) 대 기질 절단 속도의 역수를 도표화하고, 라인위버-버크 식(Lineweaver-Burk equation)(1/속도=(K_m/V_{max})(1/[S])+1/V_{max}; 여기에서 V_{max} = $[E_T]k_{cat}$임)에 대입하여 계산할 수 있다. 다양한 농도의 기질의 존재하에서 시간에 따라 절단의 증가 속도를 측정하는 임의의 방법은 특이성 상수를 계산하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 기질은 형광생성(fluorogenic) 모이어티에 연결되며, 이는 프로테아제에 의한 절단시 방출된다. 상이한 효소 농도에서 절단 속도를 측정하면, 특정 프로테아제에 대한 k_{cat}가 측정될 수 있다. 특이성 상수는 다른 기질보다 한 표적 기질에 대한 프로테아제의 우선성을 측정하는데 사용될 수 있다.

[0283] 본원에 사용된 바와 같이, 기질 특이성은 다른 기질보다 한 표적 기질에 대한 프로테아제의 우선성을 지칭한다. 기질 특이성은 특이성 상수의 비로서 측정될 수 있다.

[0284] 본원에 사용된 바와 같이, 기질 특이성 비는 특이성 상수의 비이며, 2개 이상의 기질에 대한 2개 이상의 프로테아제 또는 하나의 프로테아제의 특이성을 비교하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 경쟁 기질에 대한 하나의 프로테아제의 기질 특이성 또는 하나의 기질에 대한 경쟁 프로테아제의 기질 특이성은 k_{cat}/K_m을 비교하여 측정할 수 있다. 예를 들어, 특이성 상수가 표적 기질에 대해서는 2×10^6 $M^{-1}sec^{-1}$이고, 비-표적 기질에 대해서는 2×10^4 $M^{-1}sec^{-1}$인 프로테아제는 표적 기질에 대한 특이성이 더 크다. 상기로부터의 특이성 상수를 사용하면, 프로테아제는 표적 기질에 대해 100의 기질 특이성 비를 갖는다.

[0285] 본원에 사용된 바와 같이, 표적 기질에 대한 우선성 또는 기질 특이성은 기질 특이성 비로서 나타낼 수 있다. 우선성을 반영하는 비의 특정 값은 논쟁중인 기질 및 프로테아제의 함수이다. 1보다 큰 기질 특이성 비는 표적 기질에 대한 우선성을 의미하고, 1 미만의 기질 특이성은 비-표적 기질에 대한 우선성을 의미한다. 일반적으로, 적어도 1 또는 약 1의 비는 프로테아제가 후보 치료제로서 고려되기에 충분한 차이를 반영한다.

[0286] 본원에 사용된 바와 같이, 변경된 특이성은 출발 야생형 프로테아제와 비교하여 변형된 프로테아제의 기질 특이성에 있어서의 변화를 지칭한다. 일반적으로, 특이성에 있어서의 변화는 프로테아제의 야생형 기질(본원에서 비-표적 기질이라고도 지칭됨)에 비해 표적 기질에 대한 변형된 프로테아제의 우선성에 있어서의 변화를 반영하는 것이다. 전형적으로, 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 프로테아제는 야생형 MTSP-1 프로테아제의 기질 특이성과 비교하여, 보체 단백질 C3에 대한 증가된 기질 특이성을 나타낸다. 예를 들어, 표적 기질 대 비-표적 기질에 대한 기질 특이성 비가 100인 변형된 프로테아제는 기질 특이성 비가 10인 스캐폴드 프로테아제와 비교하여 10배 증가된 특이성을 나타낸다. 다른 예에서, 기질 특이성 비가 0.1에 비해 1인 변형된 프로테아제는 10배 증가된 기질 특이성을 나타낸다. 스캐폴드 프로테아제와 비교하여 증가된 특이성을 나타내기 위하여, 변형된 프로테아제는 임의의 하나 이상의 보체 단백질에 대해 1.5배, 2배, 5배, 10배, 50배, 100배, 200배, 300배, 400배, 500배 또는 그 이상의 더 큰 기질 특이성을 나타낸다.

[0287] 본원에 사용된 바와 같이, "선택성(selectivity)"은 경쟁 기질의 혼합물 중에서 하나의 표적 기질을 선택하고 절단하는 프로테아제의 능력을 언급할 때, 특이성과 상호교환적으로 사용될 수 있다. 임의의 다른 하나 이상의 표적 기질과 비교하여 표적 기질에 대한 프로테아제의 증가된 선택성은 예를 들어, 프로테아제에 의한 표적 기질의 절단의 특이성 상수를 비교함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 프로테아제가 표적 기질에 대해 2×10^6 $M^{-1}sec^{-1}$ 및 임의의 다른 하나 이상의 기질에 대해 2×10^4 $M^{-1}sec^{-1}$의 절단의 특이성 상수를 갖는 경우, 프로테

아제는 표적 기질에 대해 선택성이 더 큰 것이다.

[0288] 본원에 사용된 바와 같이, 프로테아제와 같은 폴리펩티드의 "활성(activity)" 또는 "기능적 활성(functional activity)"은 폴리펩티드에 의해 나타나는 임의의 활성을 지칭한다. 이러한 활성은 실험적으로 결정될 수 있다. 예시적인 활성은 예를 들어, 기질-결합, DNA 결합 또는 이량체화, 효소 활성, 예를 들어, 키나아제 활성 또는 단백질분해 활성을 통한, 생물분자와 상호작용하는 능력을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 프로테아제(프로테아제 단편을 포함)의 경우, 활성은 특정 기질에 특이적으로 결합하는 능력, 기질-결합의 친화성 및/또는 특이성(예를 들어, 높거나 낮은 친화성 및/또는 특이성), 이펙터 기능, 예컨대 기질(예를 들어, 단백질, 즉 C3) 억제, 중화, 절단 또는 청소율을 촉진하는 능력 및 생체 내 활성, 예컨대 단백질 절단 또는 청소율을 촉진하는 능력을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 활성은 시험관 내 또는 생체 내에서 알려진 검정, 예컨대 ELISA, 유동 세포분석법, 표면 플라스몬 공명 또는 결합-속도(on-rate) 또는 해리-속도(off-rate), 면역조직화학 및 면역형광성 조직학을 측정하기 위한 등가의 검정 및 현미경, 세포-기반 검정 및 결합 검정을 사용하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 프로테아제, 예를 들어 변형된 MTSP-1 프로테아제의 경우, 활성은 시험관 내 및/또는 생체 내 기질 단백질 절단, 턴오버, 잔류 활성, 안전성 및/또는 수준을 측정함으로써 평가될 수 있다. 폴리펩티드가 활성을 나타낸다는 것을 나타내는 이러한 시험관 내 검정의 결과는 생체 내 폴리펩티드의 활성과 상관관계일 수 있으며, 여기에서 생체 내 활성은 치료적 활성 또는 생물학적 활성으로 지칭될 수 있다. 변형된 폴리펩티드의 활성은 비변형 폴리펩티드와 비교하여 활성의 1% 또는 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500% 이상을 포함하지만 이에 한정되지 않는 비변형 폴리펩티드의 임의의 수준의 활성의 퍼센트일 수 있다. 변형된(또는 변이체) 프로테아제의 기능성 또는 활성을 결정하기 위한 검정은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0289] 기능적 활성은 생물학적 활성, 촉매적 또는 효소적 활성, 항원성(항-폴리펩티드 항체에 결합하기 위해 폴리펩티드에 결합하거나 이와 경쟁하는 능력), 면역원성, 다량체를 형성하는 능력, 및 폴리펩티드에 대한 수용체 또는 리간드에 특이적으로 결합하는 능력을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0290] 본원에 사용된 바와 같이, 보체 단백질과 관련된 기능적 활성은 아나필락시, 옵소닌화, 화학주성 또는 세포 용해를 포함하지만 이에 한정되지 않는 보체-매개성 기능을 지칭한다. 보체의 활성을 시험하기 위한 비제한적 검정법은 적혈구 세포의 용혈, 및 ELISA 또는 SDS-PAGE에 의한 것과 같은 보체 이펙터 분자의 검출을 포함한다.

[0291] 본원에 사용된 바와 같이, 촉매 활성 또는 절단 활성은 선택된 기질의 단백질분해 작용을 검출하는 시험관 내 단백질분해 검정법으로 평가되는 것과 같은 프로테아제의 활성을 지칭한다. 절단 활성은 프로테아제의 촉매 효능을 평가함으로써 측정될 수 있다.

[0292] 본원에 사용된 바와 같이, 표적 기질에 대한 활성은 절단 활성 및/또는 기능적 활성, 또는 표적 기질에의 또는 이를 향한 프로테아제의 활성을 반영하는 다른 척도를 지칭한다. 프로테아제에 의한 보체 단백질 표적 기질의 기능적 활성은 적혈구 세포 용해와 같은 보체 검정법, 또는 보체 활성을 평가하는 것으로 당업자에게 공지되거나 본원에 제공되는 기타 이러한 검정법으로 IC_{50}을 평가함으로써 측정된다. 절단 활성은 프로테아제의 촉매적 효능을 평가함으로써 측정될 수 있다. 본원의 목적을 위해서, 활성은 프로테아제가 표적 기질에 더 큰 단백질분해작용 또는 절단을 나타내고/내거나 프로테아제의 부재시와 비교하여 보체 단백질의 기능적 활성을 변경(즉, 활성화 또는 억제) 시킨다면 증가된다.

[0293] 본원에 사용된 바와 같이, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드와 관련하여 "증가된 활성"은 동일한 상태하에서 시험하는 경우, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 아미노산 치환(들)을 함유하지 않는 비변형 MTSP-1 폴리펩티드와 비교하여 더 큰 활성을 나타낸다는 것을 의미한다. 예를 들어, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 비변형 또는 참조 MTSP-1 폴리펩티드의 활성의 적어도 또는 약 적어도 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 250%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% 이상의 활성을 나타낸다.

[0294] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "동일한(the same)"은 항체 결합 친화성과 관련하여 사용될 때, EC_{50}, 결합 상수(association constant, Ka) 또는 해리 상수(dissociation constant, Kd)가 참조 항체의 것보다 약 1 내지 100배 또는 1 내지 10배 이내(참조 항체보다 1 내지 100배 큰 친화성 또는 1 내지 100배 적은 친화성, 또는 이러한 범위 내의 임의의 수치 또는 범위 또는 값)에 있음을 의미한다.

[0295] 본원에 사용된 바와 같이, 결합 활성은 분자, 예를 들어 폴리펩티드의 특성을 지칭하며, 이는 하나 이상의 결합 파트너와 결합하는지의 여부 및 그 방법과 관련이 있다. 결합 활성은 결합 파트너(들)에 결합하는 능력, 결합 파트너에 결합하는 친화성(예를 들어, 높은 친화성), 결합 파트너와의 결합의 강도 및/또는 결합 파트너와의 결

합에 대한 특이성을 포함한다.

[0296] 본원에 사용된 바와 같이, 겉보기 Kd로도 불리는 EC_{50}은 프로테아제의 농도(예를 들어, nM)이며, 여기에서 최대 활성의 50%가 고정된 양의 기질(예를 들어, 이용 가능한 hC3의 50%를 절단하는데 필요한 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 농도)에서 관찰된다. 전형적으로, EC_{50} 값은 S자형 용량-반응 곡선으로부터 결정되며, 여기에서 EC_{50}은 변곡점(inflection point)에서의 농도이다. 기질에 대한 높은 프로테아제 친화성은 낮은 EC_{50} 값과 상관관계가 있고, 낮은 친화성은 높은 EC_{50} 값에 해당한다. 친화성 상수는 프로테아제 반응에 대한 표준 동역학 방법, 예를 들어 ELISA와 같은 면역검정에 이어서 곡선-피팅 분석(curve-fitting analysis)에 의해 결정될 수 있다.

[0297] 본원에 사용된 바와 같이, "친화성 상수(affinity constant)"는 프로테아제와 기질 사이의 친화성 또는 분자 결합 강도를 측정하는데 사용되는 결합 상수(Ka)를 지칭한다. 친화성 상수가 높을수록 기질에 대한 프로테아제의 친화성이 더 높다. 친화성 상수는 역 몰 농도(reciprocal molarity)(즉, M-1)의 단위로 나타내며, 프로테아제-기질 반응에 대한 표준 동역학 방법(예를 들어, 면역검정, 표면 플라스몬 공명 또는 당업계에 공지된 다른 역학적 상호작용 검정(kinetic interaction assay))에 의해 측정되는 것과 같은 결합-해리 반응에 대한 속도 상수로부터 계산될 수 있다. 프로테아제의 결합 친화성은 또한 해리 상수 또는 Kd로서 나타낼 수 있다. 해리 상수는 결합 상수의 역수, Kd = 1/Ka이다. 따라서, 친화성 상수는 또한 Kd로 나타낼 수 있다. 친화성 상수는 프로테아제 반응에 대한 표준 동역학 방법, 예를 들어 면역검정, 표준 플라스몬 공명(SPR)(Rich 및 Myszka (2000) *Curr. Opin. Biotechnol* 11:54; Englebienne (1998) *Analyst.* 123:1599), 등온 적정 열량 측정법(isothermal titration calorimetry, ITC) 또는 당업계에 공지된 다른 역학적 상호작용 검정에 의해 결정될 수 있다(예를 들어, Paul, ed., Fundamental Immunology, 2nd ed., Raven Press, New York, pages 332-336 (1989) 참조). 결합 속도의 실시간 검출 및 모니터링을 위한 장치 및 방법은 공지되어 있으며, 이는 상업적으로 이용 가능하다(예를 들어, BIAcore 2000, 스웨덴 업살라(Uppsala) 소재의 BIAcore AB, 및 GE Healthcare Life Sciences; Malmqvist (2000) *Biochem. Soc. Trans*. 27:335).

[0298] 친화성을 계산하는 방법은 EC_{50} 값을 결정하는 방법 또는 결합/해리 상수를 결정하는 방법과 같이 잘 알려져 있다. 예를 들어, EC_{50}의 관점에서, 높은 결합 친화성은 프로테아제가 약 10 ng/mL, 9 ng/mL, 8 ng/mL, 7 ng/mL, 6 ng/mL, 5 ng/mL, 4 ng/mL, 3 ng/mL, 2 ng/mL, 1 ng/mL 미만의 EC_{50}으로 표적 단백질에 특이적으로 결합하는 것을 의미한다. 높은 결합 친화성은 또한 10^{-6} M 이하, 예컨대 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M 또는 10^{-12} M 보다 낮은 평형 해리 상수(Kd)를 특징으로 할 수 있다. 평형 결합 상수(Ka)의 관점에서, 높은 결합 친화성은 일반적으로 약 10^{6} M^{-1} 이상, 약 10^{7} M^{-1} 이상, 약 10^{8} M^{-1} 이상 또는 약 10^{9} M^{-1}, 10^{10} M^{-1}, 10^{11} M^{-1} 또는 10^{12} M^{-1} 이상의 Ka 값과 관련된다. 친화성은 실험적으로 평가될 수 있거나, 또는 친화성은 예를 들어, 특정 항원에 대한 2개 이상의 항원의 친화성을 비교함으로써, 예를 들어 시험한 항체의 친화성의 쌍식 비(pairwise ratio)를 계산함으로써, 상대적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 이러한 친화성은 통상의 기술, 예컨대 ELISA; 평형 투석; 표면 플라스몬 공명; 방사선 표지된 표적 항원을 사용하는 방사 면역검정에 의해; 또는 당업자에게 공지된 다른 방법에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 친화성 데이터는 예를 들어, Scatchard *et al.*, *Ann N.Y. Acad. Sci.*, 51:660 (1949)의 방법 또는 곡선 피팅 분석(curve fitting analysis)에 의해, 예를 들어 다음의 식을 사용하는 4개의 매개변수 로지스틱 비선형 회귀 모델에 의해 분석될 수 있다: y = ((A-D)/(1+((x/C)^B))) + D, 여기에서 A는 최소 점근선(minimum asymptote)이고, B는 기울기 인자(slope factor)이며, C는 변곡점(EC_{50})이고, 및 D는 최대 점근선(maximum asymptote)이다.

[0299] 본원에 사용된 바와 같이, "ED_{50}"은 특정 결과(예를 들어, 보체 단백질 C3의 절단)를 전체 집단(예를 들어, 샘플에 존재하는 C3의 총량)의 50%로 생성하는 프로테아제(예를 들어, 변형된 MTSP-1 프로테아제)의 용량(예를 들어, mg/kg 또는 nM)이다.

[0300] 본원에 사용된 바와 같이, EC_{50}, 결합 상수(Ka) 또는 해리 상수(Kd) 또는 ED_{50} 유효 용량과 관련하여 사용될 때, "실질적으로 동일한(substantially the same)"은 Ka, Kd, EC_{50} 또는 ED_{50}이 참조 MTSP-1의 Ka, Kd, EC_{50} 또는 ED_{50}의 약 5 내지 5000배 이상 또는 미만(참조 MTSP-1, 즉 야생형 MTSP-1의 5 내지 5000배 초과 또는 5 내지 5000배 미만) 이내임을 의미한다.

[0301] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "표면 플라스몬 공명(surface plasmon resonance)"은 예를 들어, BIAcore 시스템(GE Healthcare Life Sciences)을 사용하여, 바이오센서 매트릭스 내에서 단백질 농도의 변경을 검출함으로써

실시간 상호작용의 분석을 가능하도록 하는 광학적 현상을 지칭한다.

[0302] 본원에 사용된 바와 같이, 인간 단백질은 게놈에 존재하는 DNA와 같은 핵산 분자에 의해 암호화되는 단백질은 물론, 이의 모든 대립유전자 변이체 및 보존적 변형도 포함한다. 단백질의 변이체 또는 변형은 이러한 변형이 인간 단백질의 야생형 또는 주요 서열에 기초한다면 인간 단백질이다.

[0303] 본원에 사용된 바와 같이, 자연 발생적 α-아미노산의 잔기는 인간의 동족(cognate) mRNA 코돈과 하전된 tRNA 분자의 특이적인 인식에 의해 단백질로 혼입되는 자연에서 발견되는 20개의 α-아미노산의 잔기이다.

[0304] 본원에 사용된 바와 같이, 비-자연 발생적 아미노산은 유전적으로 암호화되지 않은 아미노산을 지칭한다.

[0305] 본원에 사용된 바와 같이, "핵산(nucleic acid)"은 전형적으로 포스포디에스테르 연결에 의해 서로 결합되는, 데옥시리보핵산(DNA) 및 리보핵산(RNA) 및 이의 유사체를 포함하는 적어도 2개의 연결된 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유도체를 지칭한다. 또한, 용어 "핵산"에는 펩티드 핵산(PNA), 포스포로티오에이트 DNA와 같은 핵산의 유사체, 및 다른 이러한 유사체 및 유도체 또는 이들의 조합이 포함된다. 핵산은 또한 예를 들어, 뉴클레오티드 유사체 또는 포스포디에스테르 결합, 예를 들어 포스포트리에스테르 결합, 포스포르아미데이트 결합, 포스포로티오에이트 결합, 티오에스테르 결합 또는 펩티드 결합(펩티드 핵산) 이외의 "골격(backbone)" 결합을 함유하는 DNA 및 RNA 유도체를 포함한다. 용어는 또한 뉴클레오티드 유사체, 단일(센스 또는 안티센스) 및 이중 가닥 핵산으로부터 제조되는 RNA 또는 DNA의 유도체, 변이체 및 유사체를 등가물로서 포함한다. 데옥시리보뉴클레오티드는 데옥시아데노신, 데옥시사이티딘, 데옥시구아노신 및 데옥시티미딘을 포함한다. RNA의 경우, 우라실 염기는 우리딘이다. 핵산은 단일 또는 이중 가닥이다. 선택적으로, 형광표지 또는 방사선 표지와 같은 검출 가능한 표지로 표지되는 프로프 또는 프라이머를 언급할 때에는, 단일 가닥 분자인 것으로 고려된다. 이러한 분자는 전형적으로 이의 표적이 라이브러리를 프로빙(probing) 또는 프라이밍(priming)하기에 통계적으로 고유하거나 낮은 카피수(전형적으로 5 미만, 일반적으로 3 미만)일 정도의 길이를 갖는다. 일반적으로, 프로브 또는 프라이머는 관심 유전자에 상보적이거나 이와 동일한, 적어도 14, 16 또는 30개의 연속된 뉴클레오티드 서열을 함유한다. 프로브 및 프라이머는 10, 20, 30, 50, 100개 이상의 뉴클레오티드 길이일 수 있다.

[0306] 본원에 사용된 바와 같이, 분리된 핵산 분자는 핵산 분자의 천연 공급원에 존재하는 다른 핵산 분자로부터 분리되는 것이다. "분리된(isolated)" 핵산 분자, 예컨대 cDNA 분자는 다른 세포 물질, 또는 재조합 기술에 의해 생산되는 경우 배양 배지를 실질적으로 함유하지 않거나, 또는 화학적으로 합성되는 경우 화학적 전구체 또는 다른 화학물질을 실질적으로 함유하지 않는다. 본원에 제공되는 예시적인 분리된 핵산 분자는 제공되는 MTSP-1 프로테아제를 암호화하는 분리된 핵산 분자를 포함한다.

[0307] 본원에 사용된 바와 같이, 예를 들어 합성 핵산 분자 또는 합성 유전자 또는 합성 펩티드와 관련하여, "합성(synthetic)"은 재조합 방법 및/또는 화학적 합성 방법에 의해 생성된 핵산 분자 또는 폴리펩티드 분자를 지칭한다.

[0308] 본원에 사용된 바와 같이, "폴리펩티드(polypeptide)"는 공유 결합된 2개 이상의 아미노산을 지칭한다. 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질(protein)"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0309] 본원에 사용된 바와 같이, "펩티드(peptide)"는 2 내지 약 또는 40개 아미노산 길이의 폴리펩티드를 지칭한다.

[0310] 본원에 사용된 바와 같이, 본원에 제공되는 아미노산의 다양한 서열 중에 존재하는 아미노산은 이들의 공지된 3-문자 또는 1-문자 약어에 따라 나타낸다(표 2). 다양한 핵산 단편에 존재하는 뉴클레오티드는 당업계에서 통상적으로 사용된 표준 1-문자로 나타낸다.

[0311] 본원에 사용된 바와 같이, "아미노산(amino acid)"은 아미노 그룹 및 카복실산 그룹을 함유하는 유기 화합물이다. 폴리펩티드는 2개 이상의 아미노산을 함유한다. 본원의 목적을 위해, 아미노산은 20개의 자연 발생적 아미노산(표 2), 비-천연 아미노산 및 아미노산 유사체(즉, α-탄소가 측쇄를 갖는 아미노산)를 포함한다.

[0312] 본원에 사용된 바와 같이, 본원의 폴리펩티드의 다양한 아미노산 서열 중에 존재하는 아미노산은 널리 공지된 3-문자 또는 1-문자 약어에 따라 나타낸다(표 2를 참조). 다양한 핵산 분자 및 단편 중에 존재하는 뉴클레오티드는 당업계에서 통상적으로 사용되는 표준 1문자로 나타낸다.

[0313] 본원에 사용된 바와 같이, "아미노산 잔기(amino acid residue)"는 펩티드 연결에서 폴리펩티드의 화학적 분해(가수분해)시 형성되는 아미노산을 지칭한다. 본원에 기술된 아미노산 잔기는 "L" 이성질체 형태인 것으로 간주한다. 이와 같이 지정된, "D" 이성질체 형태의 잔기는 목적하는 기능적 특성이 폴리펩티드에 의해 보유되는 한

임의의 L-아미노산에 대해 대체될 수 있다. NH_2는 폴리펩티드의 아미노 말단에 존재하는 유리(free) 아미노 그룹을 지칭한다. COOH는 폴리펩티드의 카복실 말단에 존재하는 유리 카복시 그룹을 지칭한다. *J. Biol. Chem.*, 243: 3557-3559 (1968)에 기술되고 37 C.F.R. § § 1.821-1.822에서 채택된 표준 폴리펩티드 명명법에 따른 아미노산 잔기에 대한 약어를 표 2에 나타낸다.

[0314] **[표 2]**

[0315] **대응표**

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

[0316]

[0317] 본원에서 화학식으로 나타내는 모든 아미노산 잔기 서열은 아미노-말단에서 카복실-말단의 통상적인 방향으로 좌측에서 우측으로 배향된다. 또한, 문구 "아미노산 잔기"는 상응하는 표(표 2)에 열거된 아미노산, 변형된, 비-천연의 그리고 희귀한 아미노산을 포함하는 것으로 정의된다. 또한, 아미노산 잔기 서열의 시작 또는 끝에서 대시(dash)는 하나 이상의 아미노산 잔기의 추가 서열 또는 NH_2와 같은 아미노-말단 그룹 또는 COOH와 같은 카복실-말단 그룹에 대한 펩티드 결합을 나타낸다.

[0318] 본원에 사용된 바와 같이, "자연 발생적 아미노산(naturally occurring amino acid)"은 폴리펩티드에서 발생하는 20개의 L-아미노산을 칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 자연 발생적 α-아미노산의 잔기는 인간의 동족 mRNA 코돈과 하전된 tRNA 분자의 특이적인 인식에 의해 단백질에 혼입되는, 자연에서 발견되는 20개의 α-아미노산 잔기이다.

[0319] 본원에 사용된 바와 같이, "비-천연 아미노산(non-natural amino acid)"은 천연 아미노산과 유사한 구조를 갖지만 천연 아미노산의 구조 및 반응성을 모방하기 위해 구조적으로 변형된 유기 화합물을 지칭한다. 따라서, 비-자연 발생적 아미노산은 예를 들어 20개의 자연 발생적 아미노산 이외의 아미노산 또는 유사체를 포함하고, D-입체 이성질체의 아미노산을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 예시적인 비-천연 아미노산은 당업자에게 공지되어 있으며, 파라-아세틸 페닐알라닌, 파라-아지도 페닐알라닌, 2-아미노아디프산(Aad), 3-아미노아디프산(bAad), β-알라닌/β-아미노-프로피온산(Bala), 2-아미노부티르산(Abu), 4-아미노부티르산/피페리딘산(4Abu), 6-아미노카프로산(Acp), 2-아미노헵탄산(Ahe), 2-아미노이소부티르산(Aib), 3-아미노이소부티르산(Baib), 2-아

미노피멜산(Apm), 2,4-디아미노부티르산(Dbu), 데스모신(Des), 2,2'-디아미노피멜산(Dpm), 2,3-디아미노프로피온산(Dpr), N-에틸글리신(EtGly), N-에틸아스파라긴(EtAsn), 하이드록시라이신(Hyl), 알로-하이드록시라이신(Ahyl), 3-하이드록시프롤린(3Hyp), 4-하이드록시프롤린(4Hyp), 이소데스모신(Ide), 알로-이소루이신(Aile), N-메틸글리신, 사르코신(MeGly), N-메틸이소루이신(MeIle), 6-N-메틸라이신(MeLys), N-메틸발린(MeVal), 노르발린(Nva), 노르루이신(Nle) 및 오르니틴(Orn)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 비-천연 아미노산은 본원에 기술되어 있으며 당업자에게 공지되어 있다.

[0320] 본원에 사용된 바와 같이, 등속성 혼합물(isokinetic mixture)은 아미노산의 몰비가 이들의 보고된 반응 속도에 기초하여 조정된 것이다(예를 들어, Ostresh *et al*. (1994) *Biopolymers* 34:1681 참조).

[0321] 본원에 사용된 바와 같이, DNA 구조물(construct)은 천연에서 발견되지 않는 방식으로 조합되고 나란히 놓인(juxtaposed) DNA의 절편을 함유하는 단일 또는 이중 가닥의, 선형 또는 환형 DNA 분자이다. DNA 구조물은 인간 조작에 따른 결과로서 존재하며, 조작된 분자의 클론 및 다른 카피를 포함한다.

[0322] 본원에 사용된 바와 같이, DNA 절편은 특정 속성을 갖는 대형 DNA 분자의 일부이다. 예를 들어, 특정 폴리펩티드를 암호화하는 DNA 절편은 플라스미드 또는 플라스미드 단편과 같은 보다 긴 DNA 분자의 일부이고, 5'에서 3' 방향으로 판독되는 경우, 특정 폴리펩티드의 아미노산의 서열을 암호화한다.

[0323] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 오르소로그(ortholog)는 상이한 종으로부터의 폴리펩티드 또는 단백질의 기능적 대응물(counterpart)인, 하나의 종으로부터 수득된 폴리펩티드 또는 단백질을 의미한다. 오르소로그 간의 서열 차이는 종 분화(speciaton)에 따른 결과이다.

[0324] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 폴리뉴클레오티드는 5'에서 3' 말단으로 판독되는 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드 염기의 단일- 또는 이중-가닥 중합체를 의미한다. 폴리뉴클레오티드는 RNA 및 DNA를 포함하며, 천연 공급원으로부터 분리되거나, 시험관 내에서 합성되거나, 천연 및 합성 분자의 조합으로부터 제조될 수 있다. 폴리뉴클레오티드 분자의 길이는 본원에서 뉴클레오티드("nt"로 약칭됨) 또는 염기 쌍("bp"로 약칭됨)으로 나타낸다. 용어 뉴클레오티드는 문맥상 허용되는 단일- 및 이중-가닥 분자에 대해 사용된다. 용어가 이중-가닥 분자에 적용되는 경우, 이는 전체 길이를 나타내는데 사용되며, 용어 염기쌍과 동일한 것으로 이해될 것이다. 당업자에 의해 이중-가닥 폴리뉴클레오티드의 2개의 가닥이 길이에 있어 약간 상이할 수 있으며 이의 말단이 스태거(stagger)될 수 있고; 따라서, 이중-가닥 폴리뉴클레오티드 분자 내의 모든 뉴클레오티드가 쌍을 이루지 못할 수 있음을 인지할 것이다. 이러한 쌍을 이루지 않은 말단은 일반적으로 20개 뉴클레오티드 길이를 초과하지 않을 것이다.

[0325] 본원에 사용된 바와 같이, 서열의 정렬은 뉴클레오티드 또는 아미노산의 2개 이상의 서열을 정렬하기 위한 상동성(homology)의 사용을 지칭한다. 전형적으로, 50% 이상의 동일성(identity)과 관련된 2개 이상의 서열이 정렬된다. 정렬된 서열의 세트는 상응하는 위치에 정렬되는 2개 이상의 서열을 지칭하며, 게놈 DNA 서열과 정렬된, EST 및 다른 cDNA와 같은, RNA로부터 유래되는 서열을 정렬하는 것을 포함할 수 있다. 관련 또는 변이체 폴리펩티드 또는 핵산 분자는 당업자에게 공지된 임의의 방법으로 정렬될 수 있다. 이러한 방법은 전형적으로 매칭을 최대화하며, 수동 정렬을 사용하고 다수의 이용 가능한 정렬 프로그램(예를 들어, BLASTP) 및 당업자에게 공지된 다른 방법을 사용하는 것과 같은 방법을 포함한다. 폴리펩티드 또는 핵산의 서열을 정렬시킴으로써, 당업자는 보존된 동일한 아미노산 잔기를 가이드로 사용하여 유사한 부분 또는 위치를 확인할 수 있다. 또한, 당업자는 또한 보존된 아미노산 또는 뉴클레오티드 잔기를 가이드로서 사용하여 인간과 비-인간 서열 사이에서 및 그 중에서 상응하는 아미노산 또는 뉴클레오티드 잔기를 찾을 수 있다. 상응하는 위치는 또한 예를 들어, 단백질 구조의 컴퓨터 시뮬레이션된 정렬을 사용함으로써 구조적 정렬에 기초할 수 있다. 다른 예에서, 상응하는 영역이 확인될 수 있다. 당업자는 또한 인간과 비-인간 서열 사이의 상응하는 아미노산 잔기를 찾기 위한 가이드로서 보존된 아미노산 잔기를 사용할 수 있다.

[0326] 본원에 사용된 바와 같이, "서열 동일성(sequence identity)"은 시험 및 참조 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 사이의 비교에서 동일하거나 유사한 아미노산 또는 뉴클레오티드 염기의 수를 지칭한다. 서열 동일성은 유사성 또는 동일성의 영역을 확인하기 위해 핵산 또는 단백질 서열의 서열 정렬에 의해 결정될 수 있다. 본원의 목적을 위해, 서열 동일성은 일반적으로 동일한 잔기를 확인하기 위해 정렬에 의해 결정된다. 정렬은 국소 또는 전체적일 수 있다. 매치(match), 미스매치(mismatch) 및 갭(gap)은 비교된 서열 사이에서 확인될 수 있다. 갭은 정렬된 서열의 잔기 사이에 삽입된 널(null) 아미노산 또는 뉴클레오티드이므로, 동일하거나 유사한 특성이 정렬된다. 일반적으로, 내부 및 말단 갭이 존재할 수 있다. 서열 동일성은 동일한 잔기의 수/가장 짧은 서열의 길이 × 100으로 갭을 고려함으로써 결정될 수 있다. 갭 패널티(gap penalty)를 사용하는 경우, 서열 동일성은 말

단 갭에 대한 패널티 없이 결정될 수 있다(예를 들어, 말단 갭은 패널화되지 않음). 대안적으로, 서열 동일성은 동일한 위치의 수/전체 정렬된 서열의 길이 × 100으로서 갭을 고려하지 않고 결정될 수 있다.

[0327] 본원에 사용된 바와 같이, "~에 상응하는 위치" 또는 뉴클레오티드 또는 아미노산 위치가 서열 목록에 제시된 바와 같이 기재된 서열의 뉴클레오티드 또는 아미노산 위치에 "상응한다"는 인용은 GAP 알고리즘과 같은 표준 정렬 알고리즘을 사용하여 동일성을 최대화시키기 위하여 기재된 서열과의 정렬시 확인된 뉴클레오티드 또는 아미노산 위치를 지칭한다. 본원의 목적을 위해, MTSP-1 서열의 정렬은 서열번호 2에 제시된 인간 MTSP-1, 또는 특히 서열번호 4의 참조 MTSP-1의 프로테아제 도메인의 아미노산 서열에 대한 것이다. 서열을 정렬함으로써, 당업자는 예를 들어, 보존된 및 동일한 아미노산 잔기를 가이드로 사용하여 상응하는 잔기를 확인할 수 있다. 일반적으로, 상응하는 위치를 확인하기 위해, 아미노산의 서열은 최고 차수의 매칭을 얻도록 정렬된다(예를 들어, *Computational Molecular Biology*, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; *Biocomputing: Informatics and Genome Projects*, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993; *Computer Analysis of Sequence Data, Part I*, Griffin, A.M., and Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence *Analysis in Molecular Biology*, von Heinje, G., Academic Press, 1987; and Sequence *Analysis Primer*, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991; 및 Carillo *et al.* (1988) *SIAM J Applied Math* 48:1073 참조). 대안적으로, 당업자는 키모트립신 번호에 의해 잔기를 번호 매김함으로써 상응하는 잔기를 식별할 수 있다. 밀접하게 관련된 서열의 경우, 컴퓨터 알고리즘은 필요하지 않으며; 정렬이 가시적으로 이루어질 수 있다.

[0328] 본원에 사용된 바와 같이, "전역 정렬(global alignment)"은 두 서열을 처음부터 끝까지 정렬하여, 각 서열의 각 문자를 한 번만 정렬하는 정렬이다. 정렬은 서열 사이에 유사성 또는 동일성이 존재하는지 여부에 관계없이 생성된다. 예를 들어, "전역 정렬"에 기초한 50% 서열 동일성은 각각 100개의 뉴클레오티드 길이의 2개의 비교된 서열의 전체 서열의 정렬에서, 잔기의 50%가 동일함을 의미한다. 정렬된 서열의 길이가 동일하지 않더라도, 전역 서열은 또한 서열 동일성을 결정하는데 있어서 사용될 수 있는 것으로 이해된다. "말단 갭에 대한 패널티 없음(no penalty for end gaps)이 선택되지 않는 한, 서열 동일성을 결정하는데 있어서 서열의 말단에서의 차이는 고려될 것이다. 일반적으로, 전역 정렬은 대부분의 길이에 걸쳐 상당한 유사성을 공유하는 서열에 사용된다. 전역 정렬을 수행하기 위한 예시적인 알고리즘은 니들만-운슈 알고리즘(Needleman-Wunsch algorithm)(Needleman *et al.* (1970) *J. Mol. Biol.* 48: 443)을 포함한다. 전역 알고리즘을 수행하기 위한 예시적인 프로그램은 공개적으로 이용 가능하며, 국립 생명공학 정보센터(National Center for Biotechnology Information: NCBI) 웹사이트(ncbi.nlm.nih.gov/)에서 이용 가능한 전역 서열 정렬 도구, 및 deepc2.psi.iastate.edu/aat/align/align.html에서 이용 가능한 프로그램을 포함한다.

[0329] 본원에 사용된 바와 같이, "국소 정렬(local alignment)"은 2개의 서열을 정렬하지만, 유사성 또는 동일성을 공유하는 서열의 부분만을 정렬하는 정렬이다. 따라서, 국소 정렬은 하나의 서열의 서브-절편이 다른 서열에 존재하는지를 결정한다. 유사성이 없는 경우, 정렬은 다시 이루어지지 않을 것이다. 국소 정렬 알고리즘은 BLAST 또는 스미쓰-워터만 알고리즘(Smith-Waterman algorithm)(*Adv. Appl. Math.* 2: 482 (1981))을 포함한다. 예를 들어, "국소 정렬"에 기초한 50% 서열 동일성은 임의의 길이의 2개의 비교된 서열의 전체 서열의 정렬에서, 100개 뉴클레오티드 길이의 유사성 또는 동일성의 영역이 유사성 또는 동일성 영역에서 동일한 잔기의 50%를 갖는다는 것을 의미한다.

[0330] 본원의 목적을 위해, 서열 동일성은 각각의 공급자에 의해 확립된 디폴트 갭 패널티와 함께 사용되는 표준 정렬 알고리즘 프로그램에 의해 결정될 수 있다. 갭 프로그램(GAP program)에 대한 디폴트 매개변수는 다음을 포함할 수 있다: (1) 단항 비교 행렬(unary comparison matrix)(동일성에 대해 1의 값 및 비-동일성에 대해 0의 값을 포함함) 및 Gribskov 등(Gribskov *et al.* (1986) *Nucl. Acids Res.* 14: 6745, as described by Schwartz and Dayhoff, eds., *Atlas of Protein Sequence and Structure*, National Biomedical Research Foundation, pp. 353-358 (1979))의 가중 평가 행렬(weighted comparison matrix); (2) 각각의 갭에 대해 3.0의 패널티 및 각각의 갭에서 각각의 기호에 대해 추가의 0.10 패널티; 및 (3) 말단 갭에 대해 패널티 없음. 임의의 2개의 핵산 분자가 뉴클레오티드 서열을 가지거나, 임의의 2개의 폴리펩티드가 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% "동일"하거나 퍼센트 동일성을 인용하는 다른 유사한 변이체인 아미노산 서열을 갖는지의 여부는 국소 또는 전역 정렬을 기반으로 하는 공지된 컴퓨터 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다(예를 들어, 수십 개의 공지되거나 공개적으로 이용 가능한 정렬 데이터베이스 및 프로그램에 대한 링크를 제공하는 wikipedia.org/wiki/Sequence_alignment_software). 일반적으로, 본원의 목적을 위해, 서열 동일성은 전역 정렬, 예컨대 NCBI/BLAST (blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?CMD=Web&Page_TYPE=BlastHome)로부터 이용 가능한

니들만-운슈 전역 서열 정렬 도구; LAlign(William Pearson implementing the Huang and Miller algorithm(*Adv. Appl. Math.* (1991) 12:337-357)); 및 deepc2.psi.iastate.edu/aat/align/align.html에서 이용 가능한 샤오퀴 황(Xiaoqui Huang)으로부터의 프로그램을 사용하여 결정된다. 일반적으로, 본원의 뉴클레오티드 서열을 비교하는 경우, 말단 갭에 대한 패널티를 갖는 정렬이 사용된다. 비교되는 서열이 실질적으로 동일한 길이인 경우에 국소 정렬이 또한 사용될 수 있다.

[0331] 따라서, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "동일성(identity)"은 시험 및 참조 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 간의 비교 또는 정렬을 나타낸다. 하나의 비-제한적인 예에서, "적어도 90% 동일한"은 참조 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드에 대해 90% 내지 100% 동일성 퍼센트를 지칭한다. 90% 이상의 수준의 동일성은 예시를 목적으로 100개 아미노산 또는 뉴클레오티드의 시험 및 참조 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 길이가 비교됨을 가정했을 때, 시험 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드내 아미노산 또는 뉴클레오티드의 10% 이하(즉, 100개 중 10개)가 참조 폴리펩티드의 것과 상이하다는 사실을 나타낸다. 유사한 비교가 시험 및 참조 폴리뉴클레오티드 간에 이루어질 수 있다. 이러한 차이는 아미노산 서열의 전체 길이에 걸쳐 무작위로 분포된 점 돌연변이로서 나타낼 수 있거나, 이들은 허용 가능한 최대값, 예를 들어 100개 중 10개의 아미노산 차이(대략 90% 동일성)까지 길이를 변화시키는 하나 이상의 위치에 클러스터링될 수 있다. 차이는 또한 아미노산 잔기의 결실 또는 절단(truncation)에 기인할 수 있다. 차이는 핵산 또는 아미노산 치환, 삽입 또는 결실로서 정의된다. 비교된 서열의 길이에 따라, 약 85 내지 90% 이상의 상동성 또는 동일성의 수준에서, 결과는 프로그램 및 갭 매개변수 세트와 독립적일 수 있으며; 이러한 높은 동일성 수준은 종종 소프트웨어에 의존하지 않고 쉽게 평가될 수 있다.

[0332] 본원에 사용된 바와 같이, 이황화 결합(S-S 결합 또는 이황화 브릿지로도 불림)은 티올 그룹의 결합으로부터 유래되는 단일 공유결합이다. 단백질 내 이황화 결합은 시스테인 잔기의 티올 그룹 사이에 형성되며, 폴리펩티드 도메인 사이의 상호작용을 안정화시킨다.

[0333] 본원에 사용된 바와 같이, "결합된(coupled)" 또는 "접합된(conjugated)"은 공유결합성 또는 비공유결합성 상호작용을 통해 부착됨을 의미한다.

[0334] 본원에 사용된 바와 같이, "프라이머(primer)"는 적절한 완충액 및 적합한 온도에서 적절한 조건하에(예를 들어, 4개의 상이한 뉴클레오사이드 트리포스페이트 및 중합화제, 예컨대 DNA 폴리머라제, RNA 폴리머라제 또는 역전사 효소의 존재하에) 주형-유도(template-directed) DNA 합성의 개시점으로서 작용할 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 특정 핵산 분자는 "프로브(probe)" 및 "프라이머"로서 작용할 수 있음을 이해할 것이다. 그러나 프라이머는 연장을 위해 3' 하이드록실 그룹을 갖는다. 프라이머는 예를 들어, 폴리머라제 연쇄 반응(PCR), 역전사 효소(RT)-PCR, RNA PCR, LCR, 멀티플렉스(multiplex) PCR, 팬핸들(panhandle) PCR, 포획(capture) PCR, 발현 PCR, 3' 및 5' RACE, 현장(*in situ*) PCR, 연결-매개성 PCR 및 기타 증폭 프로토콜을 포함하는 다양한 방법에 사용될 수 있다.

[0335] 본원에 사용된 바와 같이, "프라이머"는 프라이머 연장 생성물의 합성이 개시될 수 있는 2개 이상, 전형적으로 3개 초과의 데옥시리보뉴클레오티드 또는 리보뉴클레오티드, 전형적으로 3개 이상을 함유하는 올리고뉴클레오티드를 지칭한다. 합성을 수행하는 실험 조건은 뉴클레오시드 트리포스페이트 및 중합 및 연장을 위한 제제, 예컨대 DNA 폴리머라제, 및 적합한 완충제, 온도 및 pH의 존재를 포함한다.

[0336] 본원에 사용된 바와 같이, "프라이머 쌍(primer pair)"은 증폭될(즉, PCR에 의해) 서열의 5' 말단과 하이브리드화하는 5'(상류) 프라이머 및 증폭될 서열의 3' 말단의 상보체와 하이브리드화하는 3'(하류) 프라이머의 세트를 지칭한다.

[0337] 본원에 사용된 바와 같이, "특이적으로 하이브리드화하는(specifically hybridize)"은 표적 핵산 분자에 대한 핵산 분자(예를 들어, 올리고뉴클레오티드)의 상보적 염기 쌍 형성에 의한 어닐링(annealing)을 지칭한다. 당업자는 특정 하이브리드화에 영향을 미치는 시험관 내 및 생체 내 매개변수, 예컨대 특정 분자의 길이 및 조성에 친숙하다. 특히 시험관 내 하이브리드화와 관련된 매개변수는 추가로 어닐링 및 세척 온도, 완충액 조성 및 염 농도를 포함한다. 높은 엄격성(stringency)에서 비특이적 결합 핵산 분자를 제거하기 위한 예시적인 세척 조건은 0.1 × SSPE, 0.1% SDS, 65℃이며, 중간 엄격성은 0.2 × SSPE, 0.1% SDS, 50℃이다. 동등한 엄격성 조건은 당업계에 공지되어 있다. 당업자는 이러한 매개변수를 용이하게 조절하여 특정 적용을 위해 적절한 표적 핵산 분자에 대한 핵산 분자의 특이적인 하이브리드화를 달성할 수 있다.

[0338] 본원에 사용된 바와 같이, 생성물에 대해 실질적으로 동일한은 실질적으로 동일한 생성물이 당해 생성물 대신에 사용될 수 있도록 관심 특성이 실질적으로 충분히 변하지 않도록 충분히 유사함을 의미한다.

[0339] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로 동일한" 또는 "유사한"은 당업자에 의해 이해되는 문맥에 따라 변하는 것으로 이해된다.

[0340] 본원에 사용된 바와 같이, 폴리펩티드 또는 핵산 분자의 야생형 형태는 유전자에 의해 또는 유전자에 의해 암호화된 코딩 서열에 의해 암호화된 형태이다. 전형적으로, 유전자의 야생형 형태, 또는 이에 의해 암호화된 분자는 기능 또는 구조를 변경시키는 돌연변이 또는 다른 변형을 함유하지 않는다. 용어 야생형은 또한 종 중에서 및 종간에서 발생하는 것과 같은 대립유전자 변이를 갖는 형태를 포함한다.

[0341] 본원에 사용된 바와 같이, 폴리펩티드 또는 핵산 분자의 주요(predominant) 형태는 유전자로부터 생성된 주요 형태인 분자의 형태를 지칭한다. "주요 형태"는 공급원 간에 다양하다. 예를 들어, 상이한 세포 또는 조직 유형은 예를 들어, 대안적인 스플라이싱 및/또는 대안적인 단백질 프로세싱에 의해, 상이한 형태의 폴리펩티드를 생산할 수 있다. 각각의 세포 또는 조직 유형에서, 상이한 폴리펩티드는 "주요 형태"일 수 있다.

[0342] 본원에 사용된 바와 같이, 대립유전자 변이체 또는 대립유전자 변이는 동일한 염색체 유전자자리(locuc)에 존재하는 유전자의 임의의 2개 이상의 또 다른 형태를 지칭한다. 대립유전자 변이는 천연적으로 돌연변이를 통해 발생하며, 집단 내에서 표현형적 다형성을 유발할 수 있다. 유전자 돌연변이는 침묵(silent)(암호화된 폴리펩티드 내 변화가 없음)일 수 있거나, 변경된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 암호화할 수 있다. 용어 "대립유전자 변이체"는 또한 본원에서 유전자의 대립유전자 변이체에 의해 암호화된 단백질을 나타내는데 사용된다. 전형적으로, 유전자의 참조 형태는 종의 집단 또는 종의 단일 참조 구성원으로부터의 폴리펩티드의 야생형 형태 및/또는 주요 형태를 암호화한다. 전형적으로, 종간 및 종중에서의 변이체를 포함하는 대립유전자 변이체는 동일한 종으로부터의 야생형 및/또는 주요 형태와 적어도 80%, 90% 이상의 아미노산 동일성을 가지며; 동일성 정도는 유전자 및 종간(interspecies)에 또는 종중(intraspecies)에서 비교되는지에 따라 다양하다. 일반적으로, 종중의 대립유전자 변이체는 폴리펩티드의 야생형 및/또는 주요 형태와 적어도 또는 적어도 약 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성을 포함하는, 야생형 및/또는 주요 형태와 적어도 또는 적어도 약 80%, 85%, 90% 또는 95% 이상의 동일성을 갖는다.

[0343] 본원에 사용된 바와 같이, 본원에서 "대립유전자 변이체"와 상호교환적으로 사용되는 "대립유전자"는 유전자의 또 다른 형태 또는 이의 일부를 지칭한다. 대립유전자는 상동 염색체상에서 동일한 유전자자리 또는 위치에 존재한다. 대상체가 2개의 동일한 대립유전자를 가지는 경우, 대상체는 이러한 유전자 또는 대립유전자에 대해 동형접합성(homozygous)인 것으로 일컬어진다. 대상체가 유전자의 2개의 상이한 대립유전자를 갖는 경우, 대상체는 유전자에 대해 이형접합성(heterozygous)인 것으로 일컬어진다. 특정 유전자의 대립유전자는 단일 뉴클레오티드 또는 여러 뉴클레오티드에서 서로 상이할 수 있으며, 뉴클레오티드의 치환, 결실 및 삽입을 포함할 수 있다. 유전자의 대립유전자는 또한 돌연변이를 함유하는 유전자의 형태일 수 있다.

[0344] 본원에 사용된 바와 같이, 종 변이체는 마우스 및 인간과 같은 상이한 포유동물 종을 포함하는 상이한 종 중 폴리펩티드의 변이체를 지칭한다. 일반적으로, 종 변이체는 약 또는 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상의 서열 동일성을 갖는다. 매칭되는 뉴클레오티드 또는 잔기의 수를 최대화하기 위해, 예를 들어 서열 사이의 동일성이 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상이 되도록, 종간 및 종중에서 상응하는 잔기를 서열을 비교하고 정렬하는 것에 의해 결정될 수 있다. 이어서, 관심 위치에 참조 핵산 분자에 할당된 수가 부여된다. 정렬은, 특히 서열 동일성이 80%보다 큰 경우, 수동으로 또는 눈으로 시행될 수 있다.

[0345] 본원에 사용된 바와 같이, 스플라이스 변이체는 하나 이상의 유형의 mRNA를생성하는 게놈 DNA의 1차 전사체의 차등적인 프로세싱에 의해 생성되는 변이체를 지칭한다.

[0346] 본원에 사용된 바와 같이, 변형은 핵산 분자에서 폴리펩티드의 아미노산의 서열의 변형 또는 뉴클레오티드의 서열의 변형과 관련되며, 각각 아미노산 및 뉴클레오티드의 결실, 삽입 및 치환을 포함한다.

[0347] 본원의 목적을 위해, 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입은 수득된 단백질이 프로테아제 활성 또는 다른 활성을 나타내는 경우(또는 경우에 따라, 이러한 변화는 활성을 제거하기 위해 만들어질 수 있음), 임의의 MTSP-1 폴리펩티드 또는 이의 촉매적 활성인 단편에서 만들어질 수 있다. 변형은 보존적 아미노산 치환 및 또한 비-보존적 아미노산 치환을 수행함으로써 이루어질 수 있다. 예를 들어, 단백질의 특성을 바람직하게 또는 유리하게 변경시키는 아미노산 치환이 이루어질 수 있다. 일 구현예에서, 폴리펩티드의 분해를 예방하는 돌연변이가 이루어질 수 있다. 많은 프로테아제는 염기성 잔기, 예컨대 R 및 K 이후를 절단하며; 이러한 절단을 피하기 위해 염기성 잔기는 비-염기성 잔기로 대체된다. 프로테아제와 억제제의 상호작용은 억제제와 프로테아제의 상호작용 부위에

서 비-보존적 변화를 유발함으로써 촉매 활성을 유지하면서 차단될 수 있다. 다른 활성 또한 변경될 수 있다. 예를 들어, 수용체 결합은 촉매 활성을 변경하지 않고 변경될 수 있다.

[0348] 고려되는 아미노산 치환은 단백질분해 활성을 제거하지 않는 표 3에 제시된 것과 같은 보존적 치환을 포함한다. 본원에 기술된 바와 같이, 절단 부위 및 다른 이러한 부위의 제거와 같은, 단백질의 특성을 변경시키는 치환이 또한 고려되며; 이러한 치환은 일반적으로 비-보존적이지만, 당업자에 의해 용이하게 수행될 수 있다.

[0349] 본원에 사용된 바와 같이, 아미노산의 적합한 보존적 치환은 당업자에게 공지되어 있으며, 일반적으로 수득되는 분자의 생물학적 활성을 변경시키는 일 없이 수행될 수 있다. 당업자는 일반적으로, 폴리펩티드의 비-필수 영역에서 단일 아미노산 치환이 실질적으로 생물학적 활성을 변경시키지 않음을 인식하고 있다(참조, 예컨대, Watson *et al.* Molecular Biology of the Gene, 4th Edition, 1987, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p.224). 이러한 치환은 하기와 같이 표 3에 제시된 것에 따라 수행될 수 있다.

[0350] **[표 3]**

[0351]

원래의 잔기	예시적인 보존적 치환
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys
Asn (N)	Gln; His
Cys (C)	Ser
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp
Gly (G)	Ala; Pro
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; Gln; Glu
Met (M)	Leu; Tyr; Ile
Phe (F)	Met; Leu; Tyr
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

[0352] 다른 치환이 또한 허용되며, 경험적으로 공지된 보존적 치환에 따라 결정될 수 있다.

[0353] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 프로모터는 RNA 폴리머라제의 결합 및 전사 개시를 제공하는 DNA 서열을 함유하는 유전자의 부분을 의미한다. 프로모터 서열은 일반적으로 유전자의 5' 비-암호화 영역에서 발견되지만 항상 그런 것은 아니다.

[0354] 본원에 사용된 바와 같이, 분리되거나 정제된 폴리펩티드 또는 단백질 또는 이의 생물학적 활성 부분은 단백질이 유래되는 조직의 세포로부터의 세포 물질 또는 다른 오염 단백질을 실질적으로 함유하지 않거나, 화학적으로 합성되는 경우 다른 화학적 전구체 또는 다른 화학물질을 실질적으로 함유하지 않는다. 제제(preparation)는 당업자가 이러한 순도, 또는 추가의 정제가 물질의 물리적 및 화학적 특성, 예컨대 효소적 및 생물학적 활성을 검출 가능하게 변경시키지 않을 만큼 충분히 순수한지를 평가하는데 사용되는, 박층 크로마토그래피(TLC), 겔 전기영동 및 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)와 같은 표준 분석 방법에 의해 결정되는 바와 같은 용이하게 검출 가능한 불순물을 함유하지 않는 것으로 나타나는 경우에 실질적으로 함유하지 않는 것으로 결정될 수 있다. 실질적으로 화학적으로 순수한 화합물을 생산하기 위한 화합물의 정제 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 그러나, 실질적으로 화학적으로 순수한 화합물은 입체 이성질체의 혼합물일 수 있다. 이러한 예에서, 추가의 정제는 화합물의 특정 활성을 증가시킬 수 있다.

[0355] 세포 물질을 실질적으로 함유하지 않는다는 용어는 단백질이 분리되거나 재조합적으로 생성되는 세포의 세포 성분으로부터 단백질이 분리된 단백질의 제제를 포함한다. 일 구현예에서, 세포 물질을 실질적으로 함유하지 않는다는 용어는 약 30% 미만(건조 중량(dry weight))의 비-프로테아제 단백질(오염 단백질로도 본원에 지칭됨), 일반적으로 약 20% 미만의 비-프로테아제 단백질 또는 10%의 비-프로테아제 단백질 또는 약 5% 미만의 비-프로테아제 단백질을 갖는 프로테아제 단백질의 제제를 포함한다. 프로테아제 단백질 또는 이의 활성 부분이 재조합적으로 생산되는 경우, 이는 또한 배양 배지를 실질적으로 함유하지 않고, 즉 배양 배지는 프로테아제 단백질 제

제의 부피의 약 20%, 10% 또는 5% 이하이다.

[0356] 본원에 사용된 바와 같이, 화학 전구체 또는 다른 화학물질을 실질적으로 함유하지 않는다는 용어는 단백질이 단백질의 합성에 관여하는 화학적 전구체 또는 다른 화학물질로부터 분리된 프로테아제 단백질의 제제를 포함한다. 용어는 화학적 전구체 또는 비-프로테아제 화학물질 또는 성분이 약 30%(건조 중량) 미만, 20%, 10%, 5% 미만인 프로테아제 단백질 제제를 포함한다.

[0357] 본원에 사용된 바와 같이, 재조합 DNA 방법을 사용하는 재조합 수단에 의한 생산은 클로닝된 DNA에 의해 암호화되는 단백질을 발현시키기 위해 널리 공지된 분자 생물학의 방법의 사용을 의미한다.

[0358] 본원에 사용된 바와 같이, "발현(expression)"은 이에 의해 폴리펩티드가 폴리뉴클레오티드의 전사 및 번역에 의해 생산되는 과정을 지칭한다. 폴리펩티드의 발현 수준은 예를 들어, 숙주 세포로부터 생산되는 폴리펩티드의 양을 결정하는 방법을 포함하는 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 평가될 수 있다. 이러한 방법은 ELISA, 쿠마시 블루 염색(Coomassie Blue staining)에 이은 겔 전기영동, 로우리 단백질 검정(Lowry protein assay) 및 브래드포드 단백질 검정(Bradford protein assay)에 의한 세포 용해물에서의 폴리펩티드의 정량화를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0359] 본원에 사용된 바와 같이, "숙주 세포(host cell)"는 벡터를 수용, 유지, 재생산 및/또는 증폭시키는데 사용되는 세포이다. 숙주 세포는 또한 벡터에 의해 암호화되는 폴리펩티드를 발현시키는데 사용될 수 있다. 벡터에 함유된 핵산은 숙주 세포가 분열할 때 복제되어 핵산을 증폭시킨다.

[0360] 본원에 사용된 바와 같이, "벡터(vector)" 또는 "플라스미드(plasmid)"는 벡터가 적절한 숙주 세포로 형질전환될 때 하나 이상의 이종 단백질이 발현될 수 있는 복제 가능한 핵산이다. 벡터에 대한 언급은 이종 핵산을 이의 발현 또는 복제를 위해 세포 내로 도입하는데 사용되는 별개의 요소를 포함한다. 벡터에 대한 언급은 또한 폴리펩티드 또는 이의 단편을 암호화하는 핵산이 전형적으로 제한 효소 및 연결에 의해 도입될 수 있는 벡터를 포함한다. 벡터에 대한 언급은 또한 변형된 MTSP-1과 같은 프로테아제를 암호화하는 핵산을 함유하는 벡터를 포함한다. 벡터는 핵산의 증폭 또는 핵산에 의해 암호화되는 폴리펩티드의 발현/제시(display)를 위해 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 숙주 세포 내로 도입하는데 사용된다. 벡터는 전형적으로 에피솜(episome)에 남아있지만, 유전자 또는 이의 일부가 게놈의 염색체에 통합되어 영향을 주도록 설계될 수 있다. 또한, 효모 인공 염색체 및 포유동물 인공 염색체와 같은 인공 염색체인 벡터가 고려된다. 이러한 비히클의 선택 및 사용은 당업자에게 잘 알려져 있다. 벡터는 또한 "바이러스 벡터(virus vector)" 및 "바이러스성 벡터(viral vector)"를 포함한다.

[0361] 본원에 사용된 바와 같이, "발현 벡터(expression vector)"는 이러한 DNA 단편을 발현시킬 수 있는 프로모터 영역과 같은 조절 서열과 작동 가능하게 연결된 DNA를 발현할 수 있는 벡터를 포함한다. 이러한 추가의 절편은 프로모터 및 터미네이터 서열을 포함할 수 있으며, 선택적으로 하나 이상의 복제 오리진(origin of replication), 하나 이상의 선별(selectable) 마커, 인핸서(enhancer), 폴리아데닐화 신호 등을 포함할 수 있다. 발현 벡터는 일반적으로 플라스미드 또는 바이러스 DNA로부터 유래되거나, 이들 둘 다의 요소를 함유할 수 있다. 따라서, 발현 벡터는 플라스미드, 파아지, 재조합 바이러스 또는 다른 벡터와 같이, 적절한 숙주 세포로 도입시 클로닝된 DNA를 발현시키는 재조합 DNA 또는 RNA 구조물을 지칭한다. 적절한 발현 벡터는 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 진핵 세포 및/또는 원핵 세포에서 복제 가능한 것 및 에피솜에 남아있는 것 또는 숙주 세포 게놈으로 통합하는 것을 포함한다.

[0362] 본원에 사용된 바와 같이, 벡터는 또한 "바이러스 벡터" 또는 "바이러스성 벡터"를 포함한다. 바이러스성 벡터는 이종성 핵산을 함유할 수 있는, 숙주 세포에서 이의 전달 및 발현에 영향을 미치는 조작된 바이러스, 진핵세포 및 원핵세포이다. 바이러스성 백터는 벡터가 유래되는 바이러스에 의해 감염된 숙주, 및 바이러스성 프로모터를 인식하는 RNA 폴리머라제의 유형(진핵세포 또는 원핵세포)에 기초하여 진핵세포 또는 원핵세포로서 특성화된다. 따라서, 예를 들어, 아데노바이러스로부터 유래된 벡터는 진핵세포 벡터이다.

[0363] 본원에 사용된 바와 같이, 아데노바이러스는 인간에서 결막염(conjunctivitis) 및 상기도 감염(upper respiratory tract infection)을 유발하는 임의의 그룹의 DNA-함유 바이러스를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 네이키드(naked) DNA는 백신 및 유전자 치료요법에 사용될 수 있는 히스톤을 포함하지 않는 DNA를 지칭한다. 네이키드 DNA는 형질전환이라 불리우는 유전자 전달 과정 동안 세포에서 세포로 전달되는 유전자 물질이다. 형질전환에서, 정제된 또는 네이키드 DNA는 수용 세포(recipient cell)에 의해 취득되어 수용 세포에 새로운 특징 또는 표현형을 제공할 것이다.

[0364] 본원에 사용된 바와 같이, 핵산 서열, 영역, 요소 또는 도메인과 관련하여 "작동 가능하게 연결된(operably

linked)"은 핵산 영역이 서로 기능적으로 관련되어 있음을 의미한다. 예를 들어, 리더 펩티드를 암호화하는 핵산은 폴리펩티드를 암호화하는 핵산에 작동 가능하게 연결될 수 있으며, 이에 의해 핵산은 기능적 융합 단백질을 발현하기 위해 전사 및 번역될 수 있고, 여기에서 리더 펩티드는 융합 폴리펩티드를 분비한다. 일부 예에서, 제1 폴리펩티드(예를 들어, 리더 펩티드)를 암호화하는 핵산은 제2 폴리펩티드를 암호화하는 핵산에 작동 가능하게 연결되며, 핵산은 단일 mRNA 전사체로서 전사되지만, mRNA 전사체의 번역은 발현될 2개의 폴리펩티드 중 하나를 생성할 수 있다. 예를 들어, 앰버(amber) 정지 코돈은 제1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산과 제2 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 사이에 위치함으로써, 부분적인 앰버 억제인자 세포 내로 도입될 때, 생성된 단일 mRNA 전사체가 제1 및 제2 폴리펩티드를 함유하는 융합 단백질 중 어느 하나를 생성하도록 번역될 수 있거나, 또는 제1 폴리펩티드만을 생성하도록 번역될 수 있다. 다른 예에서, 프로모터는 폴리펩티드를 암호화하는 핵산에 작동 가능하게 연결될 수 있으며, 이에 의해 프로모터는 핵산의 전사를 조절하거나 매개한다.

[0365] 본원에 사용된 바와 같이, "1차 서열(primary sequence)"은 폴리펩티드의 아미노산 잔기의 서열 또는 핵산 분자의 뉴클레오티드의 서열을 지칭한다.

[0366] 본원에 사용된 바와 같이, 단백질 결합 서열은 단백질 또는 펩티드 서열에, 일반적으로 단백질 또는 펩티드 서열의 세트에 또는 특정 단백질 또는 펩티드 서열에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질 또는 펩티드 서열을 지칭한다.

[0367] 본원에 사용된 바와 같이, "태그(tag)" 또는 "에피토프 태그(epitope tag)"는 본원에 제공되는 MTSP-1과 같은 폴리펩티드의 N- 또는 C-말단에 전형적으로 첨가되는 아미노산의 서열을 지칭한다. 폴리펩티드에 융합된 태그의 혼입은 폴리펩티드 정제 및/또는 검출을 용이하게 할 수 있다. 전형적으로, 태그 또는 태그 폴리펩티드는 항체에 의해 인식되는 에피토프를 제공하기에 충분한 잔기를 갖거나 검출 또는 정제를 제공할 수 있지만, 그것이 결합된 폴리펩티드의 활성을 방해하지 않도록 충분히 짧은 폴리펩티드를 지칭한다. 태그 폴리펩티드는 전형적으로 충분히 고유하여, 이에 특이적으로 결합하는 항체가 그것이 연결된 폴리펩티드에서 에피토프와 실질적으로 교차-반응하지 않는다. 에피토프 태그된 단백질은 태그에 대해 생성된 고도로 특이적인 항체를 사용하여 친화성 정제될 수 있다.

[0368] 적합한 태그 폴리펩티드는 일반적으로 적어도 5 또는 6개의 아미노산 잔기 및 일반적으로 약 8 내지 50개의 아미노산 잔기, 전형적으로 9 내지 30개의 잔기를 갖는다. 태그는 하나 이상의 단백질에 연결될 수 있고, 샘플 또는 혼합물로부터 단백질의 검출 또는 이의 회수를 가능하게 할 수 있다. 이러한 태그는 잘 알려져 있으며, 쉽게 합성 및 설계될 수 있다. 예시적인 태그 폴리펩티드는 친화성 정제를 위해 사용되는 것을 포함하며, 작은 유비퀴틴-유사 개질인자(Small Ubiquitin-like Modifier : SUMO) 태그, FLAG 태그, His 태그, 인플루엔자 헤마글루티닌(hemagglutinin, HA) 태그 폴리펩티드 및 이의 항체 12CA5, (Field *et al*. (1988) *Mol. Cell. Biol*. 8:2159-2165); c-myc 태그 및 이에 대한 8F9, 3C7, 6E10, G4, B7 및 9E10 항체(예를 들어, Evan *et al*. (1985) *Molecular 및 Cellular Biology* 5 :3610-3616 참조); 및 단순포진 바이러스(Herpes Simplex virus) 당단백질 D(gD) 태그 및 이의 항체(Paborsky *et al*. (1990) *Protein Engineering* 3:547-553)를 포함한다. 에피토프-태그된 항체를 검출하는데 사용되는 항체는 전형적으로 제2 항체로서 본원에 지칭된다.

[0369] 본원에 사용된 바와 같이, 금속 결합 서열은 일반적으로 금속 이온, 금속 이온의 세트 또는 특정 금속 이온에 특이적으로 결합할 수 있는 단백질 또는 펩티드 서열을 지칭한다.

[0370] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 평가는 샘플 내에 존재하는 프로테아제 또는 이의 도메인의 활성에 대한 절대 수치를 수득하고, 또한 활성의 수준을 나타내는 지표, 비율, 퍼센트, 가시적인 수치 또는 다른 수치를 수득한다는 관점에서 정량적 및 정성적 측정을 포함하는 것으로 의도된다. 평가는 직접 또는 간접적일 수 있으며, 실제로 검출된 화학 종은 물론 단백질분해 생성물 자체일 필요는 없지만, 예를 들어 이의 유도체 또는 몇몇 추가의 물질일 수 있다. 예를 들어, 보체 단백질의 절단 산물의 검출은 예컨대, SDS-PAGE 및 쿠마시 블루를 사용한 단백질 염색에 의해 수행된다.

[0371] 본원에 사용된 바와 같이, 생물학적 활성은 화합물, 조성물 또는 다른 혼합물의 생체 내 투여시 생성되는 화합물의 생체 내 활성 또는 생리학적 반응을 지칭한다. 따라서, 생물학적 활성은 이러한 화합물, 조성물 및 혼합물의 치료적 효과 및 약제학적 활성을 포함한다. 생물학적 활성은 이러한 활성을 시험하거나 사용하도록 설계된 시험관 내 시스템에서 관찰될 수 있다. 따라서, 본원의 목적을 위해, 프로테아제의 생물학적 활성은 폴리펩티드가 가수분해되는 이의 촉매 활성이다.

[0372] 본원에 사용된 바와 같이, 2개의 핵산 서열을 지칭하는 경우, 등가물(equivalent)은 미지의 2개의 서열이 동일

한 아미노산 서열 또는 등가의 단백질을 암호화하고 있음을 의미한다. 등가물이 2개의 단백질 또는 펩티드를 언급하는데 사용되는 경우, 이는 2개의 단백질 또는 펩티드가 단백질 또는 펩티드의 활성 또는 기능을 실질적으로 변화시키지 않는 아미노산 치환(예를 들어, 상기 표 3에 제시된 바와 같은 보존적 변화와 같지만 이에 한정되지 않음)만을 갖는 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 가짐을 의미한다. 등가물이 특성을 언급하는 경우, 특성은 동일한 정도로 존재할 필요는 없지만(예를 들어, 2개의 펩티드는 동일한 유형의 효소 활성의 상이한 비를 나타낼 수 있음), 활성은 일반적으로 실질적으로 동일하다. 2개의 뉴클레오티드 서열을 언급하는 경우, 상보적인 것(complementary)은 2개의 뉴클레오티드 서열이 전형적으로 대응(opposed) 뉴클레오티드 사이에서 25%, 15% 또는 5% 미만의 미스매치로 혼성화될 수 있음을 의미한다. 필요한 경우, 상보성의 퍼센트가 명시될 것이다. 전형적으로, 2개의 분자는 이들이 높은 엄격성의 조건하에서 혼성화되도록 선택된다.

[0373] 본원에 사용된 바와 같이, 단백질의 활성 또는 유전자 또는 핵산의 발현을 조절하는 제제(agent)는 단백질의 활성을 감소시키거나 증가시키거나 그렇지 않으면 변화시키거나, 몇몇 방식으로 세포 내 핵산의 발현을 상향 또는 하향 조절하거나 그렇지 않으면 변화시킨다.

[0374] 본원에 사용된 바와 같이, "키메라 단백질(chimeric protein)" 또는 "융합 단백질(fusion protein)" 프로테아제는 상이한 폴리펩티드에 작동 가능하게 연결된 폴리펩티드를 지칭한다. 본원에 제공되는 키메라 또는 융합 단백질은 하나 이상의 프로테아제 또는 이의 일부, 예컨대 이의 단일 쇄 프로테아제 도메인, 및 임의의 하나 이상의 전사/번역 조절 신호, 신호 서열, 국재화(localization)를 위한 태그, 정제용 태그, 면역글로불린 G의 도메인의 일부 및/또는 표적화제를 위한 하나 이상의 다른 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 이들 키메라 또는 융합 단백질은 융합 단백질로서 재조합 수단에 의해 생산되는 것, 화학적 수단, 예를 들어 설프하이드릴 그룹에 대한 결합을 통한 화학적 결합에 의해 생산되는 것, 및 적어도 하나의 프로테아제 또는 이의 일부가 다른 폴리펩티드에 대한 링커(들)를 통해 직접적 또는 간접적으로 연결되는 임의의 다른 방법에 의해 생산되는 것을 포함한다.

[0375] 본원에 사용된 바와 같이, 융합 단백질을 언급하는 경우 작동 가능하게-연결된은 서로 프레임 내(in-frame)에서 융합되는 프로테아제 폴리펩티드 및 비-프로테아제 폴리펩티드를 지칭한다. 비-프로테아제 폴리펩티드는 프로테아제 폴리펩티드의 N-말단 또는 C-말단에 융합될 수 있다.

[0376] 본원에 사용된 바와 같이, 표적화제는 세포 표면 수용체에 대한 접합체의 특이적인 결합을 제공하는 단백질 또는 이의 유효 부분(effective portion)과 같은 임의의 모이어티(moiety)이며, 이는 일부 경우에 결합된 접합체 또는 이의 일부를 내재화할 수 있다. 표적화제는 또한 예를 들어, 접합체의 친화성 분리 또는 정제; 표면에 대한 접합체의 부착; 또는 접합체 또는 접합체를 함유하는 복합체의 검출을 촉진하거나 용이하게하는 것일 수 있다.

[0377] 본원에 사용된 바와 같이, "링커(linker)"는 2개의 폴리펩티드(또는 이러한 폴리펩티드를 암호화하는 핵산)를 결합시키는 아미노산의 짧은 서열을 지칭한다. "펩티드 링커"는 2개의 폴리펩티드 서열을 결합시키는 아미노산의 짧은 서열을 지칭한다. 예시적인 폴리펩티드 링커는 scFv 단편과 같은 합성 항체 단편에서 2개의 항체 사슬을 결합시키는 링커이다. 링커는 잘 알려져 있으며, 임의의 공지된 링커가 제공되는 방법에서 사용될 수 있다. 예시적인 폴리펩티드 링커는 용해도를 증가시키기 위해 도처에 분산된 일부 Glu 또는 Lys 잔기를 갖는 (Gly-Ser)n 아미노산 서열이다. 다른 예시적인 링커가 본원에 기술되어 있으며; 임의의 이들 및 다른 공지의 링커가 제공되는 조성물 및 방법과 함께 사용될 수 있다.

[0378] 본원에 사용된 바와 같이, 분자의 유도체 또는 유사체는 분자로부터 유래되는 부분 또는 이의 변형된 버전(version)을 지칭한다.

[0379] 본원에 사용된 바와 같이, "질환(disease) 또는 장애(disorder)"는 감염, 후천적(acquired) 상태, 유전적 상태, 환경적 노출 및 인간 거동과 관련된 상태, 및 확인 가능한 증상을 특징으로 하는 상태를 포함하나 이에 한정되지 않는 상태 또는 원인으로부터 야기되는 유기체의 병리학적 상태를 지칭한다. 질환 또는 장애는 임상적으로 진단되는 질환뿐만 아니라, 임상 질환으로 진단되지 않은 유기체의 정상 상태의 파괴를 포함한다. 본원에서의 관심 질환 및 장애는 보체 활성화에 의해 매개되는 것 및 보체 활성화가 병인학(etiology) 또는 병리학에서 역할을 담당하는 것을 포함하는, 보체 활성화를 포함하는 질환 및 장애이다. 본원에서의 관심 질환 및 장애는 보체 활성화(예를 들어, 노화-관련 황반변성 및 이식 신장 기능지연)를 특징으로 하는 것을 포함한다.

[0380] 본원에 사용된 바와 같이, 황반변성(macular degeneration)은 황반으로 알려져 있는 망막의 작은 중앙 부분이 악화될 때 발생한다. 2가지 유형의 AMD가 존재한다: 건성(dry)(위축성(atrophic)) 및 습성(wet)(신생혈관(neovascular) 또는 삼출성(exudative)). 대부분의 AMD는 건조 유형으로 시작하며, 개인의 10 내지 20%에서 습

윤 유형으로 진행된다. 노화-관련 황반변성은 항상 양측(즉, 양쪽 눈에서 발생함)이지만, 반드시 양쪽 눈에서 같은 속도로 진행되는 것은 아니다.

[0381] 본원에 사용된 바와 같이, 노화-관련 황반변성(age-related macular degeneration, AMD)은 노인에서 시각 장애 및 실명을 유발하는 염증성 질환이다. 보체 시스템의 단백질은 이러한 질환의 발병의 중심이다. AMD의 국소 및 전신 염증은 보체 시스템의 대체 경로의 조절되지 않은 작용에 의해 매개된다.

[0382] 본원에 사용된 바와 같이, 이식 신장 기능지연(delayed graft function, DGF)은 이식 과정에 고유한 속성을 갖는 급성 신장 손상(acute kidney injury, AKI)의 징후이다. 이는 이식 수술 후 발생한다. 이식 신장 기능지연(DGF)은 이식 후 첫 주 동안 투석이 필요한 것으로 흔히 정의되는 일반적인 합병증이다. 제3 보체 성분 C3(C3)의 고유의 신장 합성은 T-세포 매개성 반응을 프라이밍(priming)함으로써 급성 거부에 기여한다. 예를 들어, 뇌사 공여자에서, 국소 신장 C3 수준은 조달(procurement)시보다 더 높고, 이식 후 14일째에 신장 기능과 역으로 관련된다.

[0383] 본원에 사용된 바와 같이, 보체-매개성 질환 또는 장애는 보체 단백질 또는 보체-관련 단백질의 부재 또는 존재, 또는 보체 또는 보체-관련 단백질의 활성화 또는 불활성화로 인하여, 임의의 하나 이상의 보체 단백질이 질환에서 역할을 하는 임의의 장애이다. 일부 구현예에서, 보체-매개성 장애는 보체 단백질(들)의 결핍으로 인한 것이다. 본원에 기술된 다른 구현예에서, 보체-매개성 장애는 보체 단백질(들)의 활성화 또는 과-활성화에 기인한 것이다. 보체-매개성 장애는 또한 임의의 하나 이상의 보체 단백질의 존재 및/또는 보체 경로의 연속된 활성화에 기인한다. 본원에 사용된 바와 같이, "황반변성-관련 장애"는 (예를 들어, 황반의 세포의 성장 감소, 황반 세포(예를 들어, RPE 세포)의 사멸의 증가 또는 재배열(rearrangement), 정상적인 생물학적 기능의 소실, 또는 이들 사건의 조합의 결과로서) 망막 황반이 변성되거나 기능 장애가 되는 임의의 다수의 상태를 지칭한다. 황반변성은 정상 황반의 세포 및/또는 세포 외 매트릭스의 조직구조의 완전성(integrity) 손실 및/또는 황반 세포의 기능 상실을 초래한다. 황반변성-관련 장애의 예는 노화-관련 황반변성(AMD), 지도형 위축증(geographic atrophy: GA), 노쓰 캐롤라이나 황반 이영양증(North Carolina macular dystrophy), 소르스비 기저부 위축증(Sorsby's fundus dystrophy), 스타가르트 질환(Stargardt's disease), 패턴 이영양증(pattern dystrophy), 베스트 질환(Best disease), 우성 드루젠(dominant drusen) 및 말라티아 레벤티네스(malattia leventinese)(방사상 드루젠(radial drusen))을 포함한다. 황반변성-관련 장애는 또한 황반의 기능장애 및/또는 변성 전 또는 후에 발생하는 황반외(extramacular) 변화를 포함한다. 따라서, 용어 "황반변성-관련 장애"는 또한 황반의 완전성 또는 기능을 변경 또는 손상시키는 임의의 상태(예를 들어, RPE 또는 브루프 막(Bruch's membrane) 손상)를 광범위하게 포함한다. 예를 들어, 용어는 망막 박리(retinal detachment), 맥락막 변성(chorioretinal degeneration), 망막 변성(retinal degeneration), 광수용체 변성(photoreceptor degeneration), RPE 변성(PRE degeneration), 뮤코다당류증(mucopolysaccharidoses), 간상체-추상체 위축증(rod-cone dystrophies), 추상체-간상체 위축증(cone-rod dystrophies) 및 추상체 변성(cone degeneration)을 포함한다.

[0384] 본원에 기술된 황반변성-관련 장애는 예를 들어, 항-VEGF 항체와 같은 항-VEGF 치료 또는 레이저 치료 또는 이식 가능 망원경(implantable telescope)에 의해 치료되는 황반변성-관련 장애를 포함한다.

[0385] 본원에 사용된 바와 같이, 질환 또는 상태를 갖는 대상체를 "치료하는" 것은 대상체의 증상이 부분적으로 또는 완전히 완화되거나, 치료 후에도 정체 상태를 유지함을 의미한다. 따라서, 치료는 예방, 치료요법 및/또는 치유를 포함한다. 예방은 잠재적 질환의 예방 및/또는 증상의 악화 또는 질환의 진행의 예방을 지칭한다. 치료는 또한 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 및 조성물의 임의의 약학적 용도를 포함한다.

[0386] 본원에 사용된 바와 같이, "예방(prevention)" 또는 예방(prophylaxis)은 질환 또는 상태의 발병 위험 또는 가능성이 감소되는 방법을 지칭한다.

[0387] 본원에 사용된 바와 같이, "치료제(therapeutic agent)", 치료학적 요법(therapeutic regimen), 방사선보호제(radioprotectant) 또는 화학치료제(chemotherapeutic)는 당업자에게 공지된, 백신을 포함하는 기존의 약물 및 약물 치료제를 의미한다.

[0388] 본원에 사용된 바와 같이, "치료(treatment)"는 상태, 장애 또는 질환의 증상이 완화되거나 또한 그렇지 않으면 이롭게 변화되는 임의의 방식을 의미한다. 치료는 또한 본원의 조성물의 임의의 약학적 용도를 포함한다.

[0389] 본원에 사용된 바와 같이, 약학 조성물 또는 다른 치료제의 투여에 의한 것과 같은 치료에 의한 특정 질환 또는 장애의 "증상의 완화(amelioration)"는 조성물 또는 치료제의 투여에 기인하거나 이와 관련될 수 있는 증상의 영구적(permanent) 또는 일시적(temporary), 지속적(lasting) 또는 일시적(transient)인 임의의 감소를 지칭한

다.

[0390] 본원에 사용된 바와 같이, "약학적으로 유효한 제제(pharmaceutically effective agent)"는 예를 들어, 마취제(anesthetic), 혈관수축제(vasoconstrictor), 분산제(dispersing agent), 및 소분자 약물(small molecule drug) 또는 치료학적 단백질(therapeutic protein)을 포함하는 기존의 치료 약물을 포함하나 이에 한정되지 않는 임의의 치료제 또는 생물 활성제(bioactive agent)를 포함한다.

[0391] 본원에 사용된 바와 같이, 특정 질환을 치료하기 위한 화합물 또는 조성물의 "유효량(effective amount)"은 질환과 관련된 증상을 완화시키거나 또는 어떤 방식으로 감소시키기에 충분한 양이다. 이러한 양은 단일 투여량으로서 투여될 수 있거나, 효과적인 요법에 따라 투여될 수 있다. 그 양은 질환을 치유할 수 있지만, 전형적으로 질환의 증상을 완화시키기 위하여 투여된다. 전형적으로, 반복적인 투여는 증상의 원하는 완화를 달성하는데 필요하다.

[0392] 본원에 사용된 바와 같이, "치료학적 유효량(therapeutically effective amount)" 또는 "치료학적 유효 용량(therapeutically effective dose)"은 적어도 대상체에게 투여 후 치료학적 효과를 나타내기에 충분한 제제, 화합물, 물질, 또는 화합물을 함유하는 조성물의 양을 지칭한다. 따라서, 이는 질환 또는 장애의 증상을 예방, 치유, 완화, 억제(arresting) 또는 부분적으로 억제하는데 필요한 양이다.

[0393] 본원에 사용된 바와 같이, "치료적 효과(therapeutic effect)"는 질환 또는 상태의 증상을 변경, 전형적으로는 개선 또는 완화시키거나, 또는 질환 또는 상태를 치유하는 대상체의 치료로 인한 효과를 의미한다.

[0394] 본원에 사용된 바와 같이, "예방적 유효량(prophylactically effective amount)" 또는 "예방적 유효 용량(prophylactically effective dose)"은 대상체에게 투여될 때 의도되는 예방적 효과, 예를 들어 질환 또는 증상의 발병 또는 재발을 예방 또는 지연시키거나, 질환 또는 증상의 발병 또는 재발의 가능성을 감소시키거나, 바이러스 감염의 발생 정도를 감소시키는 제제, 화합물, 물질, 또는 화합물을 함유하는 조성물의 양을 지칭한다. 완전한 예방적 효과는 반드시 1회 용량의 투여에 의해 일어나는 것은 아니며, 일련의 용량의 투여 후에만 일어날 수 있다. 따라서, 예방적 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다.

[0395] 본원에 사용된 바와 같이, 변형된 MTSP-1 프로테아제와 같은 "비-보체 프로테아제의 투여"는 비-보체 프로테아제가 그것의 기질과 접촉되는 임의의 방법을 지칭한다. 투여는 생체 내 또는 생체 외 또는 시험관 내에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 생체 외 투여의 경우, 혈액과 같은 체액은 대상체로부터 제거되어, 변형된 MTSP-1 프로테아제와 같은 변형된 비-보체 프로테아제와 신체 바깥에서 접촉된다. 생체 내 투여의 경우, 변형된 MTSP-1 프로테아제와 같은 변형된 비-보체 프로테아제는 국소, 국부, 전신 및/또는 다른 도입 경로에 의해서와 같이 신체 내로 도입될 수 있다. 시험관 내 투여는 세포 배양 방법과 같은 방법을 포함한다.

[0396] 본원에 사용된 바와 같이, "단위 투여 형태(unit dose form)"는 인간 및 동물 대상체에 적합하며, 당업계에 공지된 바와 같이 개별적으로 포장된 물리적으로 별개인 단위를 지칭한다.

[0397] 본원에 사용된 바와 같이, 치료될 "환자(patient)" 또는 "대상체(subject)"는 인간 및 인간 또는 비-인간 동물을 포함한다. 포유동물은: 인간, 침팬지, 고릴라 및 원숭이와 같은 영장류; 개, 말, 고양이, 돼지, 염소 및 소와 같은 가축 동물; 및 마우스, 랫트, 햄스터 및 저빌(gerbil)과 같은 설치류를 포함한다.

[0398] 본원에 사용된 바와 같이, "조합(combination)"은 2개 이상의 항목 간의 임의의 연관(association)을 지칭한다. 연관은 공간적일 수 있으며, 공통의 목적을 위한 2개 이상의 항목의 사용을 지칭한다. 조합은 2개의 조성물 또는 2개의 수집물, 2개 이상의 항목의 단일 혼합물과 같은 이들의 혼합물, 또는 이의 임의의 변형과 같은 2개 이상의 별개의 항목일 수 있다. 조합물의 요소는 일반적으로 기능적으로 연관되거나 관련된다.

[0399] 본원에 사용된 바와 같이, "조성물(composition)"은 2개 이상의 생성물 또는 화합물(예를 들어, 제제, 조정 인자, 조절 인자 등)의 임의의 혼합물을 지칭한다. 이는 용액, 현탁액, 액체, 분말, 페이스트, 수성 또는 비-수성 제형 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다.

[0400] 본원에 사용된 바와 같이, 안정화제는 본원의 제형이 저장되거나 사용되는 조건(예를 들어, 온도) 하에서, 항체 또는 접합체 중 어느 하나를 보호하기 위해 제형에 첨가되는 화합물을 지칭한다. 따라서, 조성물에는 다른 구성 성분으로부터 단백질이 분해되는 것을 방지하는 제제가 포함된다. 이러한 제제의 예는 아미노산, 아미노산 유도체, 아민, 당, 폴리올, 염 및 완충제, 계면활성제, 억제제 또는 기질 및 본원에 기술된 것과 같은 다른 제제이다.

[0401] 본원에 사용된 바와 같이, "유체(fluid)"는 흐를 수 있는 임의의 조성물을 지칭한다. 따라서 유체는 반-고체,

페이스트, 용액, 수성 혼합물, 겔, 로션, 크림 및 기타 이러한 조성물의 형태인 조성물을 포함한다.

[0402] 본원에 사용된 바와 같이, "제조 물품(article of manufacture)"은 제조되어 시판되는 제품이다. 본 명세서 전반에 걸쳐 사용된 바와 같이, 용어는 동일하거나 별도의 포장 물품에 포함되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 또는 핵산 분자를 갖는 치료제를 포함하는 것으로 의도된다.

[0403] 본원에 사용된 바와 같이, "키트(kit)"는 선택적으로 조합의 성분을 사용하여 방법을 실시하기 위한 시약 및 다른 제품 및/또는 구성성분을 포함하는, 포장된 조합물을 지칭한다. 예를 들어, 변형된 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 프로테아제와 같은 프로테아제 폴리펩티드 또는 본원에 제공되는 핵산 분자 및 투여, 진단, 및 생물학적 활성 또는 특성의 평가를 포함하지만 이에 한정되지 않는 목적을 위한 다른 항목을 함유하는 키트가 제공된다. 키트는 선택적으로 사용 설명서를 포함한다.

[0404] 본원에 사용된 바와 같이, "세포 추출물(cellular extract)"은 용해되거나 파괴된 세포로부터 제조되는 제제 또는 분획을 지칭한다.

[0405] 본원에 사용된 바와 같이, "동물(animal)"은 다음과 같은 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 동물을 포함한다: 인간, 고릴라 및 원숭이와 같은 영장류; 마우스 및 랫트와 같은 설치류; 닭과 같은 가금류; 염소, 소, 사슴 및 양과 같은 반추동물. 비-인간 동물은 고려되는 동물로서 인간을 배제한다. 본원에 제공되는 프로테아제는 임의의 공급원, 동물, 식물, 원핵 세포 및 진균으로부터 유래된다. 대부분의 프로테아제는 포유동물 기원을 포함하는 동물 기원이다.

[0406] 본원에 사용된 바와 같이, "단일 투여량(single dosage)" 제형은 직접 투여를 위한 단일 용량의 치료제를 함유하는 제형을 지칭한다. 단일 투여량 제형은 일반적으로 임의의 방부제를 함유하지 않는다.

[0407] 본원에 사용된 바와 같이, 다중-용량(multi-dose) 제형은 다중 용량의 치료제를 함유하며, 수회의 단일 용량의 치료제를 제공하기 위해 직접 투여될 수 있는 제형을 지칭한다. 용량은 수 분, 수 시간, 수 주, 수 일 또는 수 개월의 과정에 걸쳐 투여될 수 있다. 다중-용량 제형은 용량 조절, 용량-통합(dose-pooling) 및/또는 용량-분할(dose-splitting)을 가능하게 한다. 다중-용량 제형은 시간이 지남에 따라 사용되기 때문에, 일반적으로 미생물 성장을 방지하기 위해 하나 이상의 방부제를 함유한다.

[0408] 본원에 사용된 바와 같이, "대조군(control)" 또는 "표준(standard)"은 시험 매개변수로 처리되지 않거나, 또는 이것이 혈장 샘플인 경우, 관심 조건에 영향을 받지 않는 정상의 자원자로부터 유래될 수 있음을 제외하고는, 시험 샘플과 실질적으로 동일한 샘플을 지칭한다. 대조군은 또한 내부 대조군일 수 있다. 예를 들어, 대조군은 공지의 특성 또는 활성을 갖는 샘플, 예컨대 바이러스일 수 있다.

[0409] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태("a," "an" 및 "the")는 문맥상 명확하게 다르게 지시되지 않는 한, 복수의 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "하나의" 제제에 대한 언급은 하나 이상의 제제를 포함한다.

[0410] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "또는"은 단지 대안만을 지칭하기 위해 명시적으로 지시되지 않는 한, 또는 대안이 상호 배타적인 경우 "및/또는"을 의미하기 위해 사용된다.

[0411] 본원에 사용된 바와 같이, 범위 및 양은 특정 값 또는 범위를 "약"으로 표현될 수 있다. 약은 또한 정확한 양도 포함한다. 따라서, "약 5개 염기"는 "약 5개 염기" 및 또한 "5개 염기"를 의미한다.

[0412] 본원에 사용된 바와 같이, "선택적(optional)" 또는 "선택적으로(optionally)"는 이후에 기술되는 사건 또는 상황이 일어나거나 일어나지 않으며, 그 설명이 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 그렇지 않은 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들어, 선택적으로 치환된 그룹은 그룹이 비치환되거나 치환됨을 의미한다.

[0413] 본원에 사용된 바와 같이, 임의의 보호 그룹, 아미노산 및 다른 화합물에 대한 약어는 달리 지시되지 않는 한, 일반적인 사용, 인식된 약어, 또는 생화학적 명명법에서의 IUPAC-IUB 협의(참조: (1972) *Biochem.* 11:1726)에 따른다.

[0414] 개시내용의 명확성을 위해서, 제한 방식에 의해서가 아니라, 상세한 설명은 다음의 소단락으로 나누어진다.

[0415] **B. MTSP-1 구조 및 기능**

[0416] MTSP-1(매트립타제(matriptase), TADG-15, 종양형성 14의 억제제, ST14로도 불림; 서열번호 1, 2 참조 및 진뱅크(GenBank) 등록 번호: AF118224 및 AAD42765; 미국 특허 제5,792,616호; 또한 Takeuchi (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96:11054-1161 참조)은 아미노산 서열 P4(Arg/Lys)-P3(X)-P2(Ser)-P1(Arg)-P1'(Ala) 및

P4(X)-P3(Arg/Lys)-P2(Ser)-P1(Arg)-P1'(Ala)를 함유하는 단백질을 절단하는 세린 프로테아제이며, 여기에서 X는 비-염기성 아미노산에 해당하고(Takeuchi (2000) *J Biol Chem* 275(34):26333-42)), 이들의 P1 부위에서 아르기닌 또는 라이신 잔기를 갖는 다양한 합성 기질을 절단할 수 있다. MTSP-1은 유로키나아제-유형 플라스미노겐 활성인자(urokinase-type plasminogen activator, u-PA), 간세포 성장 인자(hepatocyte growth factor, HGF)/산란 인자(scatter factor) 및 프로테아제 활성화된 수용체-2(protease activated receptor-2, PAR-2)(Takeuchi (2000) *J Biol Chem* 275(34):26333-42; Lee *et al*. (2000) *J Biol Chem* 275:36720-36725)를 포함하는, 적어도 3개의 공지된 생리학적 기질을 갖는다. MTSP-1은 상피 세포 및 많은 암 조직에서 발견된다. MTSP-1은 정상적인 배아 발달에 관여한다. MTSP-1은 마우스의 정상적인 배아 발달에 필수적인 강력한 접합 분자인, E-애드헤린(E-adherin)과 함께 동시-국재화(co-localize)된다.

[0417] 됨으로써, C3의 C3a 및 C3b 단편으로의 활성화가 억제되도록 C3에서 억제성 서열을 절단하도록 변형된 막-유형 세린 프로테아제 1(MTSP-1) 폴리펩티드가 본원에 제공된다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 활성/특이성은 이들이 비변형 MTSP-1 폴리펩티드, 특히 서열번호 1 내지 4 중 어느 하나와 비교하여 더 높은 활성 및/또는 특이성 또는 k_{cat}/K_m으로 C3을 절단하도록 하는 것이다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 또한 프로테이나제-활성화된 수용체-2(PAR-2), 유로키나아제-유형 플라스미노겐 활성화제(uPA) 및/또는 간세포 성장 인자(HGF)와 같은 비변형 MTSP-1 폴리펩티드의 생리학적 기질에 대해 감소된 활성 또는 특이성 또는 둘 다를 가질 수 있다. 따라서, 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 보체 경로에서 보체 활성화를 억제한다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 또한 프로테이나제-활성화된 수용체-2(PAR-2), 유로키나아제-유형 플라스미노겐 활성화제(uPA) 및/또는 간세포 성장 인자(HGF)와 같은 다른 MTSP-1 기질과 비교하여 C3을 절단하는 데 대한 증가된 선택성을 나타낸다. 따라서, 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 생리학적으로 천연인 MTSP-1 기질에 대해 원하지 않는 절단 활성을 나타내지 않으므로 이들은 원하지 않는 부작용을 나타내지 않는다.

[0418] **1. 세린 프로테아제**

[0419] 분비된 효소 및 세포질성 저장 소기관(cytoplasmic storage organelle)을 포함하는 세린 프로테아제(SP)는 혈액 응고, 상처 치유, 소화, 면역 반응 및 종양 침습 및 전이를 포함하는 다양한 생리학적 역할을 갖는다. 예를 들어, 키모트립신, 트립신 및 엘라스타제는 소화관에서 기능하고; 인자 10, 인자 11, 트롬빈 및 플라스민은 응고 및 상처 치유에 관여하며; C1r, C1s 및 C3 컨버타아제는 보체 활성화에서 역할을 한다.

[0420] 제II형 막관통(transmembrane) 세린 프로테아제로 명명된 세포 표면 단백질의 부류는 세포 외 도메인을 갖는 막-고정(anchor) 단백질인 프로테아제이다. 세포 표면 단백질로서, 이들은 세포 내 신호전달에서, 그리고 세포 표면 단백질분해 사건을 매개하는데 있어서 역할을 한다. 다른 세린 프로테아제는 막 결합되어 유사한 방식으로 기능한다. 다른 것은 분비된다. 많은 세린 프로테아제는 세포 표면 수용체에 대한 결합시 이들의 활성을 발휘하므로, 세포 표면에서 작용한다. 세포 표면 단백질분해는 다양한 세포 기능을 매개하는 생물학적으로 활성인 단백질의 생성을 위한 메커니즘이다.

[0421] 분비된 및 막관통 세린 프로테아제를 포함하는 세린 프로테아제는 신생물 발생 및 진행을 포함하는 과정에 관여한다. 이들 프로테아제의 정확한 역할은 완전히 설명되어 있지 않지만, 세린 프로테아제 및 이의 억제제는 암세포 침습 및 전이성 확산에서의 퇴행 작용(degradative action), 및 종양 진행에 관련된 종양의 혈관신생(neovascularization)을 포함하는 많은 세포 내 및 세포 외 생리학적 과정의 제어에 관여한다. 프로테아제는 세포 외 매트릭스(extracellular matrix, ECM)의 분해 및 리모델링에 관여하며, 조직 리모델링에 기여하고, 암 침습 및 전이에 필수적이다. 일부 프로테아제의 활성 및/또는 발현은 종양 진행 및 발달과 관련이 있는 것으로 나타났다.

[0422] 20개 이상의 패밀리(S1-S27로 표시)의 세린 프로테아제가 확인되었으며, 이들은 구조적 유사성 및 다른 기능적 증거에 기초하여 6개의 클랜(clan)(SA, SB, SC, SE, SF 및 SG)으로 분류된다(Rawlings ND *et al*. (1994) *Meth. Enzymol*. 244: 19-61). 여러 세린 펩티다제의 반응 메커니즘에는 유사성이 있다. 키모트립신, 서브틸리신 및 카복시펩티다제 C 클랜은 세린, 아스파테이트 및 히스티딘의 촉매적 트리아드(catalytic triad)를 공통적으로 가지며: 세린은 친핵체로서, 아스파테이트는 친전자체로서, 그리고 히스티딘은 염기로서 작용한다. 촉매성 잔기의 기하학적 배향은 상이한 단백질 폴드(fold)에도 불구하고, 패밀리간에 유사하다. 촉매성 잔기의 선형 배열은 일반적으로 클랜 관계를 반영한다. 예를 들어, 키모트립신 클랜(SA)에서의 촉매적 트리아드는 HDS로 정렬(ordered)되지만, 서브티리신 클랜(SB)에서는 DHS로, 그리고 카복시펩티다제 클랜(SC)에서는 SDH로 정렬된다.

[0423] 키모트립신 슈퍼패밀리 중 세린 프로테아제의 예는 조직-유형 플라스미노겐 활성인자(tPA), 트립신, 트립신-유사 프로테아제, 키모트립신, 플라스민, 엘라스타제, 유로키나아제(또는 소변-유형 플라스미노겐 활성인자, u-

PA), 아크로신, 활성화된 단백질 C, C1 에스테라제, 카텝신 G, 키마제, 및 칼리크레인, 트롬빈, 및 인자 VIIa, IXa, Xa, XIa 및 XIIa를 포함하는 혈액 응고 캐스케이드의 프로테아제를 포함한다(Barret, A.J., In: Proteinase Inhibitors, Ed. Barrett, A.J., *Et al.*, Elsevier, Amsterdam, Pages 3-22 (1986); Strassburger, W. *et al.*, (1983) *FEBS Lett.*, 157 :219-223; Dayhoff, M.O., Atlas of Protein Sequence and Structure, Vol 5, National Biomedical Research Foundation, Silver Spring, Md. (1972); 및 Rosenberg, R.D. *et al.* (1986) *Hosp. Prac.*, 21: 131-137).

[0424] 세린 프로테아제 패밀리에서 프로테아제의 활성은 이들의 활성 부위를 형성하는 일련의 아미노산 잔기에 의존한다. 잔기 중 하나는 항상 세린이며; 따라서 이들은 세린 프로테아제로 명명된다. 예를 들어, 키모트립신, 트립신 및 엘라스타제는 유사한 구조를 공유하며, 이들의 활성 세린 잔기는 3개 모두에서 동일한 위치에 존재한다(Ser-195). 이들의 유사성에도 불구하고, 이들은 상이한 기질 특이성을 가지며; 이들은 단백질 분해 동안 상이한 펩티드 결합을 절단한다. 예를 들어, 키모트립신은 카보닐 탄소가 절단될 펩티드 결합의 일부인 잔기 상의 방향족 측쇄를 선호한다. 트립신은 이 위치에서 양으로 하전된 Lys 또는 Arg 잔기를 선호한다. 세린 프로테아제는 이들의 기질 인식 특성이 현저히 상이하고: 일부는 매우 특이적이고(즉, 혈액 응고 및 면역 보체 시스템에 관여하는 프로테아제); 일부는 부분적으로 특이적이며(즉, 포유동물의 소화성 프로테아제 트립신 및 키모트립신); 및 세균성 프로테아제인 서브틸리신과 같은 다른 세균 프로테아제는 완전히 비-특이적이다. 특이성에 있어서 이러한 차이에도 불구하고, 세린 프로테아제의 촉매 메커니즘은 잘 보존되어 있다.

[0425] 세린 프로테아제에 의한 표적 단백질의 절단 메커니즘은 세린에 의한 표적 펩티드 결합의 친핵성 공격을 기반으로 한다. 시스테인, 트레오닌, 또는 아스파테이트 또는 금속과 결합된 물 분자는 또한 이러한 역할을 할 수 있다. 많은 경우에, 그룹의 친핵성 특성은 히스티딘의 존재에 의해 향상되고, 아스파테이트에 의해 "양성자 수용체 상태(proton acceptor state)"로 유지된다. 세린, 히스티딘 및 아스파테이트의 정렬된 측쇄는 대부분의 세린 프로테아제에 공통인 촉매 트리아드를 구축한다. 예를 들어, 키모트립신, 및 예를 들어 MTSP-1과 같은 키모트립신과 동일한 패밀리의 구성원인 세린 프로테아제의 활성 부위 잔기는 Asp102, His57 및 Ser195이다.

[0426] 키모트립신 슈퍼패밀리의 모든 세린 프로테아제의 촉매적 도메인은 서열 상동성 및 구조적 상동성을 갖는다. 서열 상동성은 다음의 보존을 포함한다: 1) 특징적인 활성 부위 잔기(예를 들어, 트립신의 경우에 Ser195, His57 및 Asp102); 2) 옥시아니온 홀(oxyanion hole)(예를 들어, 트립신의 경우에 Gly193, Asp194); 및 3) 구조 내에 이황화 브릿지를 형성하는 시스테인 잔기(Hartley, B.S., (1974) *Symp. Soc. Gen. Microbiol.*, 24: 152-182). 구조적 상동성은 1) 2개의 그리스체 주요 구조(Greek key structure)를 특징으로 하는 일반적인 폴딩(Richardson, J. (1981) *Adv. Prot. Chem.*, 34:167-339); 2) 촉매적 잔기의 일반적인 배치; 및 3) 분자의 코어 내 구조의 세부적인 보존(Stroud, R.M. (1974) *Sci. Am.*, 231: 24-88).

[0427] 세린 프로테아제의 키모트립신 패밀리 전체에서, 기질과 효소 사이의 골격 상호작용은 완전히 보존되지만, 측쇄 상호작용은 상당히 변한다. 활성 부위의 S1-S4 포켓을 함유하는 아미노산의 동일성은 이러한 특정 포켓의 기질 특이성을 결정한다. 하나의 세린 프로테아제의 아미노산을 동일한 폴드의 다른 아미노산으로 그라프팅하면 서로에 대한 특이성이 변형된다. 전형적으로, S1-S4 포켓을 함유하는 프로테아제의 아미노산은 기질의 4 내지 5 옹스트롬 내에 측쇄를 갖는 것이다. 이들 아미노산이 프로테아제 기질과 갖는 상호작용은 일반적으로 기질과 직접 접촉하기 때문에 "제1 쉘(shell)" 상호작용으로 불린다. 그러나, 궁극적으로 제1 쉘 아미노산이 위치하는 "제2 쉘" 및 "제3 쉘" 상호작용이 존재할 수 있다. 제1 쉘 및 제2 쉘 기질 결합 효과는 베타-배럴(beta-barrel) 도메인 사이의 루프에 의해 주로 결정된다. 이들 루프는 단백질의 코어 성분이 아니므로, 폴드의 완전성은 유지되고, 신규한 기질 특이성을 갖는 루프 변이체는 분자 수준에서 필요한 대사 또는 조절 자리(niche)를 충족시키기 위해 진화 과정 동안에 선택될 수 있다. 전형적으로, 세린 프로테아제의 경우, 1차 서열에서 다음의 아미노산이 특이성의 결정인자이다: 195, 102, 57(촉매적 트리아드); 키모트립신 번호 매김을 기준으로, 189, 190, 191, 192 및 226 (S1); 57, 58과 64 사이의 루프, 및 99(S2); 192, 217, 218(S3); Cys168와 Cys180 사이의 루프, 215, 및 97 내지 100(S4); 및 41 및 151(S2'), 여기에서 S1 위치의 아미노산은 P1 특이성에 영향을 미치고, S2 위치의 아미노산은 P2 특이성에 영향을 미치며, S3 위치의 아미노산은 P3 특이성에 영향을 미치고, S4 위치의 아미노산은 P4 특이성에 영향을 미친다. 세린 프로테아제에서 위치 189는 S1 특이성을 결정하는 포켓의 하부에 내포된 잔기이다. MTSP-1에 대한 구조적 결정인자는 표 4에 열거되어 있으며, 각각의 지정된 프로테아제에 대한 프로테아제 도메인은 키모트립신의 프로테아제 도메인의 그것과 정렬된다. Cys168 내지 Cys182 및 60의 루프 컬럼 표제 밑의 번호는 2개의 아미노산 사이의 루프와 루프의 아미노산의 수를 나타낸다. Cys191-Cys220 컬럼 제목 아래의 예/아니오 표시는 이황화 브릿지가 프로테아제 내에 존재함을 나타낸다. 이러한 영역은 키모트립신-유사 세린 프로테아제의 패밀리 내에서 다양하며, 이들 자신의 구조적 결정인자를 나타낸다.

[0428] 2. 구조

[0429] MTSP-1 cDNA는 다양한 포유동물 종으로부터 클로닝(cloning)되었다. 예시적인 MTSP-1 전구체 폴리펩티드는 인간(서열번호 1, 및 서열번호 5에 의해 암호화됨), 마우스(서열번호 12) 및 랫트(서열번호 13) MTSP-1 폴리펩티드를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 인간 MTSP-1 mRNA 전사체는 정상적으로 번역되어 855개의 아미노산 야생형 단백질(서열번호 1)을 형성한다. 그 서열이 서열번호 5(또한 진뱅크 AF118224 참조)에 제시된 핵산 분자는 855개의 아미노산 MTSP-1(서열번호 1, 진뱅크 AAD42765)을 암호화한다. MTSP-1은 C-말단 세린 프로테이나제 도메인을 갖는 다중도메인(multidomain) 프로테이나제이다(Friedrich *et al*. (2002) *J Biol Chem* 277(3):2160). 프로테아제의 683개 아미노산 변이체가 분리되었지만, 이러한 단백질은 절단된 형태 또는 엑토도메인(ectodomain) 형태인 것으로 나타났다. 하기에 추가로 상세히 기술한 바와 같이, MTSP-1은 이중쇄의 성숙한 MTSP-1 폴리펩티드를 생성하기 위해 정규(canonical) 활성화 모티프에서 단백질분해성 절단에 의해 추가로 처리되는 자이모겐 또는 프로효소(proenzyme)이다.

[0430] 인간 MTSP-1의 대안적인 스플라이싱에 의해 생산된 적어도 5개의 동형(isoform)이 존재한다. 전장 단백질(95kDa), 서열번호 1의 잔기 149-855(78 kDa), 서열번호 1의 잔기 190-855(73 kDa) 또는 서열번호 1의 잔기 205-855(74 kDa), 서열번호 1의 잔기 190-614(45.7 kDa) 및 서열번호 1의 잔기 615-855(26 kDa) 각각에 상응하는, 대략 95, 78, 74, 45 및 25 kDA의 분자량을 갖는 MTSP-1의 형태가 검출되었다(Ge *et al*., (2006) *J Biol Chem* 281:7406-7412). 인간 MTSP-1의 대립유전자 변이체 및 다른 변이체가 공지되어 있다. 예를 들어, 자연 발생적 변이체 G827R은 피부 각막비후증(skin hyperkeratosis)을 특징으로 하는, 소모증 증후군(hypotrichosis syndrome)을 갖는 어린선(ichthyosis)과 연관되어 있다(Basel-Vanagaite *et al*., (2007) *Am J Hum Genet* 80:467-477). 다른 예에서, 서열번호 1에 제시된 아미노산의 서열(서열번호 2에 제시된 아미노산의 서열에 상응함) 내에 아미노산 변형 C299S(키모트립신 번호매김에 의해 C122S)를 함유하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 공지되어 있으며; 유리 시스테인의 치환은 암호화된 단백질의 응집을 감소시킨다. 추가의 변이체는 서열번호 1에 제시된 전장 MTSP-1에 아미노산 변형 M285I, R381S, H656A, D711A 및 S805A를 함유하는 것을 포함한다.

[0431] MTSP-1은 전립선암, 유방암 및 결장직장암에서 고도로 발현되거나 활성이며, 유방암 및 전립선암의 전이에 역할을 하는 것으로 알려져 있다. MTSP-1은 또한 높은 수준의 활성으로 다양한 상피 조직에서 발현되고/되거나 인간 위장관 및 전립선에서 발현된다. MTSP-1의 다른 종도 알려져 있다. 예를 들어, MTSP-1의 마우스 동족체가 확인되어 에피틴으로 불린다. MTSP-1은 막관통 도메인, 2개의 CUB 도메인, 4개의 LDLR 반복체(repeat) 및 예를 들어, 키모트립신(서열번호 14 및 15)에서와 같이 세린 프로테아제의 펩티다제 S1 패밀리의 모든 구성원 중에서 고도로 보존되어 있는 아미노산 615-854(서열번호 2 및 7에 제시됨) 사이의 세린 프로테아제 도메인(또는 펩티다제 S1 도메인)을 함유한다. MTSP-1은 855개의 아미노산 자이모겐으로서 합성되며, Arg614과 Val615 사이의 절단에 의해 활성인 이중쇄 효소 형태로 활성화된다. 또한, 단일쇄 단백질분해성 도메인 단독으로 촉매적 활성이고 기능적이다.

[0432] MTSP-1은 세린 프로테아제의 펩티다제 S1 패밀리(키모트립신 패밀리로도 지칭됨)에 속하며, 이는 또한 키모트립신 및 트립신을 포함한다. 일반적으로, 키모트립신 패밀리 구성원은 키모트립신과 서열 및 구조적 상동성을 공유한다. MTSP-1은 본원에서 성숙한 키모트립신의 번호 매김에 따라 번호가 매겨지고, 이의 프로테아제 도메인이 키모트립신의 프로테아제 도메인의 그것과 정렬되어 그 잔기가 그에 따라 번호 매김된다. 키모트립신 번호 매김을 기준으로, 활성 부위 잔기는 Asp102, His57 및 Ser195이다. 선형 아미노산 서열은 키모트립신의 그것과 함께 정렬될 수 있으며, 키모트립신의 β 시트(sheet)에 따라 번호 매김된다. 삽입 및 결실은 베타 시트 사이의 루프에서 발생하지만, 구조적 패밀리 전체에서, 코어 시트는 보존된다. 세린 프로테아제는 보존된 베타 시트 방식으로 기질과 상호작용한다. 6개 이하의 보존된 수소 결합이 기질과 효소 사이에서 일어날 수 있다. 키모트립신 패밀리의 모든 세린 프로테아제는 촉매 활성에 필수적인 프로테아제 도메인의 N-말단에 보존된 영역을 갖는다(즉, IIGG, VVGG 또는 IVGG, 여기에서 이러한 4 요소 중 제1 아미노산은 키모트립신의 번호 매김에 따라 번호 매김되며, Ile16로 명명된다. 이러한 번호 매김은 전구체 서열의 길이를 반영하지 않음).

[0433] 프로테아제 도메인의 MTSP-1의 기질 특이성은 위치 탐색 합성 조합 라이브러리 및 기질 파아지(phage) 디스플레이를 사용하여 맵핑되었다(Takeuchi *et al*. (2000) *J Biol Chem* 275: 26333). MTSP-1에 의해 인식된 기질에서의 절단 잔기는 P4에서 Arg/Lys 및 염기성 잔기 또는 P3에서 Gln, P2에서 작은 잔기, P1에서 Arg 또는 Lys, 및 P1'에서 Ala를 함유한다. 효과적인 기질은 P4 내지 P1 부위에 각각 Lys-Arg-Ser-Arg를 함유한다. 일반적으로, MTSP-1에 대한 기질 특이성은 P3이 염기성인 경우, P4는 비-염기성이 되고; P4가 염기성인 경우, P3이 비-염기성인 경향이 있는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 프로테이나제-활성화된 수용체-2(PAR-2), 유로키나아제-유형 플라스미노겐 활성인자(uPA) 및 간세포 성장 인자(HGF)를 포함하는 MTSP-1에 대한 공지된 기질은 MTSP-1 특이적

기질에 대한 절단 서열에 따른다.

[0434] MTSP-1은 트립신만큼 효율적으로 선택된 합성 기질을 절단할 수 있지만, 트립신 이외의 기질에 대해 더욱 제한된 특이성을 나타낸다. MTSP-1의 촉매적 도메인은 (키모)트립신-유사 세린 프로테아제의 전체적인 구조적 폴드를 가지지만, 소수성/산성 S2/S4 서브부위 및 노출된 60 루프와 같은 독특한 특성을 나타낸다. 유사하게는, MTSP-1은 접근 가능한 Lys 또는 Arg 잔기에서 펩티드 기질을 무분별하게 절단하지는 않지만, 절단 가능한 펩티드 결합 주변의 추가의 잔기의 인식을 필요로 한다. 연장된 1차 서열에 대한 이러한 요건은 이의 기질에 대한 MTSP-1의 특이성을 강조한다. 예를 들어, MTSP-1은 프로테이나제 활성화된 수용체-2(PAR-2)(Ser-Lys-Gly-Arg의 P4 내지 P1 표적 서열을 나타냄)를 절단하지만, 효소는 절단 가능한 결합 근처에서 연장된 MTSP-1 특이성과 일치하는 표적 서열을 나타내지 않는 PAR-1, PAR-3 및 PAR-4와 같은 이러한 기질과 밀접하게 관련된 단백질을 활성화시키지 않는다(Friedrich *et al*. (2002) *J Biol Chem* 277: 2160 참조).

[0435] MTSP-1의 프로테아제 도메인(예를 들어, 서열번호 2, 4 참조)은 전구-영역 및 촉매 도메인으로 구성된다. 폴리펩티드의 촉매 활성 부분은 성숙 단백질의 아미노산 잔기 611의 자가 활성화 부위(예를 들어, RQAR에서 서열번호 1, 3에 이은 잔기 VVGG) 이후부터 시작된다. MTSP-1의 S1 포켓(pocket) 및 트립신은 Lys뿐만 아니라 Arg P1 잔기에 대한 우수한 상보성이 유사하므로, 트립신을 사용한 기질 절단에서 어느 정도의 유사성이 있다고 생각된다. P1-Lys 잔기의 수용(accommodation)은 감춰진 α-암모늄 그룹을 안정화시키는 추가의 수소 결합 수용체를 제공하는 측쇄를 갖는 Ser190에 의해 매개된다(Friedrich *et al*. (2002) *J Biol Chem* 277: 2160 참조). S2 포켓은 P2 아미노산의 작은 크기 내지 중간-크기의 소수성 측쇄를 수용하도록 형성되고, 일반적으로 P2 위치에서 광범위한 아미노산을 수용한다. 기질 결합시, S2 서브-부위는 Phe99 벤질 그룹의 회전에 의해 입증되는 바와 같이 견고하지 않다. 위치 P3(Gln 또는 염기성 잔기의 경우) 및 P4(Arg 또는 Lys 잔기의 경우)에서의 기질 아미노산의 결합은 Asp-217 및/또는 Asp-96의 산성 측쇄와 S3 및 S4 포켓에서의 정전기적 상호작용에 의해 매개되는 것으로 보이며, 이는 효소 활성 부위 틈(cleft)에 접근함에 따라 특정 염기성 펩티드 기질을 유리하게 미리 배향시킬 수 있다. P3 잔기의 측쇄는 또한 Gln192의 카복스아미드 그룹과 수소 결합할 수 있거나, 대안적으로 P3 측쇄는 S4 서브-부위로 연장되어 Phe97과 수소 결합을 형성할 수 있으므로, Gly216과의 내부 주요 사슬 간의 수소 결합을 약화시킬 수 있다. 어느 하나의 구조에서, 염기성 P3 측쇄는 MTSP-1 S4 포켓의 음성 전위와 우선적으로 상호작용할 수 있다. 동일한 S4 부위로부터의 상호 전하 보상 및 배제는 양호한 MTSP-1 기질의 P3 및 P4에서 Arg/Lys 잔기가 동시 발생할 가능성이 낮음을 설명한다. 일반적으로, 기질 결합에 대한 확대된 특이성에 기여하는 MTSP-1의 아미노산 위치(키모트립신 번호 매김을 기반으로 함)는 다음을 포함한다: 146 및 151 (S1'); 189, 190, 191, 192, 216, 226 (S1); 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 99 (S2); 192, 217, 218, 146 (S3); 96, 97, 98, 99, 100, 168, 169, 170, 170A, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 178. 179, 180, 215, 217, 224 (S4). 표 4는 표적 기질과의 특이적 상호작용에 중요한 일부 아미노산 위치에 대해 MTSP-1에서의 잔기를 요약한 것이다. 전형적으로, 연장된 특이성 결합 포켓 또는 상호작용의 다른 제2 부위에서의 임의의 하나 이상의 아미노산에 대한 MTSP-1 프로테아제의 변형은 표적 기질에 대한 프로테아제의 특이성 또는 선택성에 영향을 미친다.

[0436] **[표 4]**

표 4: MTSP-1 기질 절단을 위한 구조적 결정인자(키모트립신 번호 매김)

특이성을 결정하는 잔기													
S4					**S3**		**S2**			**S1**			
171	174	180	215	Cys168 Cys182	192	218	99	57	60의 루프 (58-64)	189	190	226	Cys191 Cys220
Leu	Gln	Met	Trp	13*	Gln	Asp	Phe	His	16*	Asp	Ser	Gly	yes

* 잔기의 번호

[0437]

[0438] **3. 기능/활성**

[0439] 막 유형 세린 프로테아제 1(MTSP-1)은 피부를 포함하는 상피 조직, 및 신장, 폐, 전립선 및 유방 상피에서 정상적으로 발현되는 세린 프로테아제이며(Kim *et al*. (1999) *Immunogenetics* 49:420-428; Oberst *et al*. (2001) *Am J Pathol* 158:1301-1311; Takeguchi *et al*. (1999) *Proc Natl Acad Sci* 96:11054-11061), 다양한 종양 유형에서 발현된다(Oberst *et al*. (2001) *Am J Pathol* 158:1301-1311). MTSP-1은 출생 후 생존에 필수적이며; MTSP-1 결핍 마우스는 만기까지 발달하였으나 그 후 얼마 지나지 않아 사망했으며, 비정상적인 피부 발달을 특징으로 하며, 이는 상피 및 표피 장벽 기능에서 MTSP-1의 역할 및 정상적인 피부 및 모발 발달에서의 중요한 역할을 시사한다(List *et al*. (2002) *Oncogene* 23(23):2765-3779). 출생 후 MTSP-1 절제(ablation)로 인해 돌연

변이 동물에서 밀착 연접(tight-junction) 형성 및 잘못 국재화된(mislocalized) 밀착 연접 관련 단백질의 소실을 유발하였으며(List *et al*. (2009) *Am J Pathology* 175:1453-1463), 이는 MTSP-1이 마우스 상피의 유지에 필수적임을 시사한다. MTSP-1은 또한 신경 간세포(neural progenitor cell) 이동을 촉진하는 것으로 보고되었다(Kendall *et al*., (2008) *Stem Cells* 26(6):1575-86).

[0440] MTSP-1은 전립선, 유방, 폐, 난소 및 결장직장 암에서 고도로 발현되거나 활성이며, 이는 유방 및 전립선 암의 전이에 중요한 역할을 할 수 있다. MTSP-1은 또한 종양과 관련된 혈관에서 확인될 수 있다. MTSP-1은 또한 다양한 상피 조직에서 높은 수준의 활성으로 발현되고/되거나 인간 위장관 및 전립선에서 발현된다. 종양 또는 상피 세포 표면에서의 MTSP-1 존재는 다양한 인자와의 상호작용 및 광범위한 기질의 단백질분해성 소화를 가능하게 한다.

[0441] 종양 활성에 대한 세포 이동에서 MTSP-1의 역할은 세포 외 환경 및 주변 세포의 변화를 유도하여 세포 이동, 진행, 및 전이에 기여할 수 있다. 혈관 질환 및 암에서 MTSP-1의 역할로 인하여, 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드는 이들 단백질에 대해 감소된 선택성을 나타내도록 변경된다.

[0442] **C. C3을 표적화하는 것에 의한 보체 억제**

[0443] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 아미노산 변형을 함유하지 않는 MTSP-1 폴리펩티드(예를 들어, 야생형 인간 MTSP-1(서열번호 1 참조) 또는 참조 전장 인간 MTSP-1(서열번호 3 참조) 또는 이의 촉매적 도메인 또는 이의 프로테아제 도메인(서열번호 2 또는 4 참조))와 비교하여 보체 단백질 C3에서 억제성 절단 서열에 대해 증가된 특이성 및/또는 활성을 나타낸다. 참조 MTSP-1 폴리펩티드는 키모트립신 번호 매김에 의한 치환 C122S를 포함한다. 잔기 122에서 S로의 치환은 C3의 특이성 또는 활성을 변경시키지 않지만, 응집을 감소시킨다. C3은 보체의 3개의 개시 경로에 관여하기 때문에(예를 들어, 도 1 참조), 단백질분해성 억제에 의해 C3을 표적화하는 것은 보체 캐스케이드의 불활성화를 위한 일반적이고 광범위한 치료학적 표적을 제공한다. C3의 불활성화 절단은 보체의 말단 활성뿐만 아니라 대체 경로 증폭 루프 또한 차단한다. 3개의 모든 경로가 C3에서 집중된다(예를 들어, 도 1 참조). 보체 활성화를 억제하는 능력으로 인하여, 이러한 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 염증성 반응 및 자가면역 질환과 같은 보체 활성화와 관련된 다양한 질환, 상태 및 병리를 치료하는데 사용될 수 있다. 보체 활성화는 이펙터 분자 및 막 공격 복합체의 생성에 의해 부분적으로 유발되는 국소 염증 및 조직에 대한 손상을 촉진하는 것에 의한 질환 및 상태의 발달과 관련이 있다. 많은 자가면역 질환과 같은 일 예에서, 보체는 숙주 조직에 대한 항체에 의한 것과 같은 부적절한 환경하에서 활성화되기 때문에 조직 손상을 일으킨다. 다른 상황에서, 보체는 패혈증에 의해서와 같이 정상적으로 활성화될 수 있지만, 호흡곤란 증후군과 같은 질병의 진행에 여전히 기여한다. 병리학적으로, 보체는 적절하게 조절되지 않으면, 혈관(혈관염), 신장 기저막 및 부착된 내피 및 상피 세포(신염), 관절 활막(관절염) 및 적혈구(용혈)에 실질적인 손상을 일으킬 수 있다. 보체 활성화에서 C3의 역할은 하기에 추가로 상세히 논의되어 있다.

[0444] 본원의 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 C3을 절단할 수 있다. 예를 들어, 항-C3 MTSP-1 변이체의 단일 정맥내 주사는 생체 내에서 혈장으로부터 C3을 제거할 수 있고; 유사하게는, 단일 유리체내 주사는 유리체액에 존재하는 모든 C3을 절단할 수 있다. C3은 모든 3개의 "개시" 경로(고전, 대체 및 렉틴)를 통해 보체 활성화에 필요한 공통적인 보체 경로의 제1 구성성분이므로, C3의 불활성화/제거는 3개의 보체 경로 모두와 기능적으로 관련되어 있다.

[0445] **1. 보체 단백질 C3 및 보체 개시에 있어서의 이의 역할**

[0446] 보체 시스템은 항체-매개성 면역 반응에서뿐만 아니라, 세균, 바이러스 감염된 세포 및 기생충과 같은 병원체를 인식하여 죽이는 선천적인 면역 반응에서 기능하는 30개 이상의 가용성 및 세포-막 결합 단백질을 포함한다. 보체 활성화는 3개의 개별 경로를 통해 병원체 표면에서 개시된다: 고전 경로, 대체 경로 및 렉틴 경로. 이러한 경로는 이들의 개시에 필요한 구성성분이 상이하다는 점에서 구별되지만, 경로는 궁극적으로 보체 단백질 C3을 절단하여 막 공격 복합체(MAC)의 형성을 촉발하는 동일한 이펙터 분자의 세트(예를 들어, C3 컨버타아제)를 생성한다(예를 들어, 도 1 참조). 따라서, C3의 조절은 다양한 옵소닌, 아나필라톡신 및 MAC의 조절을 야기하므로, 보체 단백질 C3은 치료를 위한 매력적인 표적이다. 또한, 인자 H(FH), CR1, 보체 수용체 Ig(CR1g), DAF 및 MCP를 포함하는 자연 발생적 보체 억제제 단백질은 C3 수준에서 억제한다.

[0447] 보체 활성화의 3개의 경로가 존재한다(이들 경로를 도시하는 도 1 참조). 보체의 경로는 개별적이며; 각각은 상이한 분자 및 개시 메커니즘에 의존한다. 경로는 이들이 동일한 세트의 이펙터 분자, 즉 C3 컨버타아제를 생성하도록 모여든다는 점에서 유사하다. 고전 및 렉틴 경로에서, C4b2b는 C3 컨버타아제로서 작용하고; 대체 경로

에서, C3bBb는 C3 컨버타아제이다(표 5 참조). C3의 절단은 옵소닌으로서 그리고 후속 보체 반응을 위한 보체 시스템의 주요 이펙터 분자로서 작용하는 C3b, 및 염증의 펩티드 매개 인자인 C3a를 생성한다. 각각의 C3 컨버타아제에의 C3b의 첨가는 C5a 및 C5b를 생성하는 C5 컨버타아제를 형성한다. C3a와 마찬가지로, C5a는 염증의 펩티드 매개 인자이다. C5b는 막 공격 복합체(MAC)의 생성에서 절정에 이르는 반응의 순서를 개시하는 보체 활성화의 "후기" 사건을 매개한다. 3개의 경로는 상이한 C3 및 C5 컨버타아제를 생산하지만, 모든 경로는 C3 및 C5의 분리 산물을 생성하고 MAC를 형성한다. 대안적으로, C3은 리소좀 효소 및 엘라스타제와 같은 외인성(extrinsic) 프로테아제에 의해 절단되고 활성화될 수 있다(Markiewski and Lambris (2007) *Am J Pathology* 171:715-727; Ricklin and Lambris (2007) *Nat Biotechnol* 25:1265-1275).

[0448] **[표 5]**

표 5. 보체 캐스케이드

	대체 경로	고전 경로	렉틴 경로
활성인자	병원체 표면 분자 LPS, 테이코산, 자이모산	항원-결합 IgM 및 IgG; 비-면역 분자	표면의 탄수화물 인식을 통한 병원체
C3 컨버타제	C3bBb	C4b2b	C4b2b
C5 컨버타제	C3bBb3b	C4b2b3b	C4b2b3b
MAC	C5678poly9	C5678poly9	C5678poly9
아나필라톡신	C3a, C5a	C3a, C4a, C5a	C3a, C4a, C5a

[0449]

[0450] **a. 고전 경로**

[0451] C1q는 보체의 고전 경로의 제1 구성성분이다. C1q는 전체적으로 공유된 구조적 상동성으로 인해 단백질의 콜렉틴 패밀리와 관련된 칼슘-의존적 결합 단백질이다(Malhotra *et al.*, (1994) *Clin Exp Immunol.* 97(2):4-9; Holmskov *et al.* (1994) *Immunol Today* 15(2):67-74). 종종 패턴 인식 분자로도 불리는 콜렉틴은 일반적으로 면역 세포에 의한 식균작용을 위한 병원체를 표적으로 하는 옵소닌으로서 기능한다. MLB와 같은 종래의 콜렉틴과는 대조적으로, C1q의 카복시-말단 구형 인식 도메인은 렉틴 활성을 가지지 않지만, 이의 구형 도메인의 정전(electrostatic) 표면 전위의 현저한 차이로 인해 "하전된(charged)" 패턴 인식 분자로서 기능할 수 있다(Gaboriaud *et al.* (2003) *J. Biol. Chem.* 278(47):46974-46982).

[0452] C1q는 2개의 상이한 경로로 보체의 고전 경로를 개시한다. 첫째로, 고전 경로는 C1q와 면역 복합체(즉, 항원-항체 복합체 또는 응집된 IgG 또는 IgM 항체)의 상호작용에 의해 활성화되므로, 항체-매개성 체액성 면역 반응을 보체 활성화와 연결시킨다. IgM 또는 IgG의 Fab 부분(가변 영역)이 항원에 결합할 때, Fc(불변) 영역의 입체구조가 변경되어 C1q가 결합한다. C1q는 활성화될 적어도 2개의 Fc 영역에 결합하여야 한다. 그러나 C1q는 항체의 부재하에 보체를 활성화시켜 감염에 대해 선천성 또는 즉각적인 면역 반응에서 기능할 수 있다. 항체에 의한 개시 이외에, 보체 활성화는 또한 C1q과 비-면역 분자, 예컨대 다가 음이온(세균성 지질다당류, DNA 및 RNA), 특정의 작은 다당류, 바이러스성 막, C 반응성 단백질(C reactive protein, CRP), 혈청 아밀로이드 P 구성성분(serum amyloid P component, SAP), 및 세균, 진균 및 바이러스 막 구성성분의 상호작용에 의해 이루어진다.

[0453] C1q는 2개의 분자 각각의 자이모겐 C1r 및 C1s에 결합된 단일 C1q 분자를 함유하는 C1 복합체의 일부이다. 하나 이상의 C1q 구형 도메인의 표적 표면(예컨대, 응집된 항체 또는 병원체)에 대한 결합은 C1r 프로테아제의 활성화를 야기하여 C1s를 절단함으로써 활성 프로테아제를 생성하는 $(C1r:C1s)_2$ 복합체의 구조적 변화를 일으킨다.

활성 C1s는 후속 보체 구성성분 C4 및 C2를 절단하여 C4b 및 C2b를 생성하며, 이는 함께 고전 경로의 C3 컨버타아제를 형성한다. C3 컨버타아제는 병원체 표면에 공유결합으로 부착하여 옵소닌으로서 작용하는 C3b, 및 염증을 자극하는 C3a로 절단한다. 일부 C3b 분자는 C4b2b 복합체와 결합하여 고전적 캐스케이드 C5 컨버타아제인 C4b2b3b를 생성한다. 표 6은 보체의 고전 경로에 관여하는 단백질을 요약한 것이다.

[0454] [표 6]

표 6. 고전 경로의 단백질		
천연 성분	활성 형태	활성 형태의 기능
C1 (C1q:(C1r:C1s)$_2$)	C1q	병원체 표면에 직접 결합하거나, 병원체에 결합된 항체에 간접적으로 결합함
	C1r	C1 을 활성 프로테아제로 절단함
	C1s	C4 및 C2 를 절단함
C4	C4b	병원체에 결합하여 옵소닌으로서 작용함; C1s 에 의한 절단을 위해 C2 에 결합함
	C4a	염증의 펩타이드 매개인자
C2	C2b	고전 경로 C3/C5 컨버타제의 활성 효소; C3 및 C5 를 절단함
	C2a	혈관활성 C2 키닌의 전구체
C3	C3b	병원체 표면에 결합하여 옵소닌으로서 작용함; 대체 경로를 통해 증폭을 개시함; C2b 에 의한 절단을 위해 C5 에 결합함
	C3a	염증의 펩타이드 매개인자

[0455]

[0456] **b. 대체 경로**

[0457] 대체 경로는 항체의 부재하에 외부 병원체에 의해 개시된다. 대체 경로에 의한 보체의 개시는 C3의 C3b로의 자발적 가수분해를 통해 일어난다. 소량의 C3b는 혈청 및 조직 프로테아제의 활성으로 인하여 체액에 항상 존재한다. 숙주 자가-세포는 일반적으로 결합할 경우 C3b를 불활성화시키는 높은 농도의 막 시알산(sialic acid)을 함유하지만, 세균은 외부 시알산 농도가 낮으므로 이를 불활성화시키지 않고 C3b에 결합한다. 병원체 표면상의 C3b는 프로테아제 자이모겐 인자 B에 이해 인식된다. 인자 B는 인자 D에 의해 절단된다. 인자 D는 자이모겐보다는 활성 효소로서 순환하는 보체 시스템의 유일한 활성화 프로테아제이지만, 인자 B는 인자 D에 대한 유일한 기질이므로 정상의 혈청에서 낮은 수준의 활성 프로테아제의 존재는 일반적으로 숙주에게 안전하다. 인자 D에 의한 인자 B의 절단은 C3b와 결합하여 대체 경로의 C3 컨버타아제인 C3bBb를 형성할 수 있는 활성 산물 Bb를 생성한다. 고전 경로와 유사하게, C3 컨버타아제는 C3으로부터 추가의 C3b 및 C3a을 형성한다. C3b는 병원체 표면에 공유적으로 부착하여 옵소닌으로서 작용하며, 추가로 대체 경로를 개시하지만, C3a는 염증을 자극한다. 일부 C3b는 복합체와 접합하여 대체 경로 C5 컨버타아제인 C3bBb3b를 형성한다. C3bBb3b는 미생물 표면에 결합하는 혈장 단백질 프로페르딘 또는 인자 P에 의해 안정화되어 컨버타아제를 안정화시킨다. 표 7은 보체의 대체 경로에 관여하는 단백질을 요약한 것이다.

[0458] [표 7]

표 7. 대체 경로의 단백질		
천연 성분	활성 형태	활성 형태의 기능
C3	C3b	병원체 표면에 결합하고, 인자 D 에 의한 절단을 위해 인자 B 에 결합함
인자 B	Ba	인자 B 의 작은 단편, 기능이 알려지지 않음
	Bb	C3 컨버타제 및 C5 컨버타제의 활성 효소
인자 D	D	혈장 세린 프로테아제, C3b 내지 Ba 및 Bb 에 결합될 때 인자 B 를 절단함
인자 P (프로페르딘)	P	세균 세포에서 C3bBb 컨버타제에 친화성을 갖는 혈장 단백질; 컨버타제를 안정화시킴

[0459]

[0460] **c. 렉틴 경로**

[0461] 렉틴 경로(MBL 경로로도 지칭됨)는 렉틴 단백질에 의한 병원체-관련 분자 패턴(PAMP; 즉, 탄수화물 모이어티)의 인식 및 결합 후에 개시된다. 보체의 렉틴 경로를 활성화시키는 렉틴 단백질의 예는 만노즈 결합 렉틴(mannose binding lectin, MBL) 및 피콜린(즉, L-피콜린, M-피콜린 및 H-피콜린)을 포함한다. MBL은 콜렉틴 패밀리의 단백질의 구성원이므로, 각각 시스테인이 풍부한, 콜라겐-유사의, 넥(neck), 및 탄수화물-인식 또는 렉틴 도메인을 함유하는 동일한 폴리펩티드 사슬로 구성되는 소단위의 올리고머로서 존재한다. MBL은 탄수화물 모이어티, 특히 칼슘-의존적 방식으로 구형 렉틴 도메인을 통해 병원체의 표면에서 만노오스 또는 N-아세틸글루코사민(GlcNAc)과 같은 중성 당(neutral sugar)을 인식하기 위해 패턴 인식 분자로서 작용한다. MBL은 또한 식균 세포에 의해 세균, 바이러스 및 진균의 식균작용을 촉진시키는 옵소닌으로서 작용한다. 렉틴 경로의 추가의 개시인자는 L-피콜린, M-피콜린 및 H-피콜린을 포함하는 피콜린을 포함한다(예를 들어, Liu *et al*. (2005) *J Immunol*. 175:3150-3156 참조). MBL과 유사하게, 피콜린은 N-아세틸 글루코사민 및 만토즈 구조와 같은 탄수화물 모이어티를 인식한다.

[0462] MBL 또는 피콜린에 의한 대체 경로의 활성화는 단일 렉틴 분자가 2개의 프로테아제 자이모겐과 상호작용하는 C1q에 의한 고전 경로의 활성화와 유사하다. 렉틴 단백질의 경우에, 자이모겐은 MBL-관련 세린 프로테아제인 MASP-1 및 MASP-2이며, 이는 고전 경로의 C1r 및 C1s 자이모겐과 매우 상동성이다. 예를 들어, 병원체 표면에 대한 결합에 의해서와 같이, 렉틴 단백질에 의한 PAMP의 인식시, MASP-1 및 MASP-2는 MBL 캐스케이드 C3 컨버타아제를 형성하기 위해 C4 및 C2를 절단하도록 활성화된다. 그런 다음, C3b는 복합체와 접합하여 MBL 캐스케이드 C5 컨버타아제를 형성한다. MASP 활성화는 미생물에 대한 반응뿐만 아니라, 장기 이식에서 관찰되는 바와 같은 조직 손상을 포함하지만 이에 한정되지 않는 중성 당에 노출되는 것과 관련되는 임의의 반응에 연루된다. 대체 캐스케이드와 같이, MBL 캐스케이드는 항체와는 독립적으로 활성화되고; 고전 캐스케이드와 같이, MBL 캐스케이드는 C4 및 C2를 이용하여 C3 컨버타아제를 형성한다. 표 8은 보체의 렉틴 경로에 관련된 단백질을 요약한 것이다.

[0463] **[표 8]**

표 8. 렉틴 경로의 단백질

천연 성분	활성 형태	활성 형태의 기능
MBL	MBL	병원체 표면에서와 같이(예를 들어, 탄수화물의 인식을 통해) PAMP 를 인식함
피콜린	L-피콜린; M-피콜린, 또는 H-피콜린	병원체 표면에서와 같이(예를 들어, 탄수화물의 인식을 통해) PAMP 를 인식함
MASP-1	MASP-1	C4 및 C2 를 절단함
MASP-2	MASP-2	C4 및 C2 를 절단함

[0464]

[0465] **d. 보체-매개성 이펙터 기능**

[0466] 개시 경로가 이용되는 것과 관계없이, 최종 결과는 보체 단백질의 활성화된 단편(예를 들어, C3a, C4a 및 C5a 아나필라톡신 및 C5b-9 막 공격 복합체)의 형성이며, 이는 다양한 이펙터 기능을 매개하기 위해 이펙터 분자로서 작용한다. 이펙터 기능(예를 들어, 화학주성 및 옵소닌화)의 개시를 위한 세포에 의한 보체 이펙터 분자의 인식은 다양한 그룹의 보체 수용체에 의해 매개된다. 보체 수용체는 적혈구, 대식세포, B 세포, 호염구 및 비만 세포를 포함하는 광범위한 세포 유형에 분포한다. 보체 성분이 수용체에 결합할 때, 수용체는 세포 내 신호전달 캐스케이드를 개시하여 세균의 식세포작용을 자극하고 세포로부터 염증성 분자를 분비하는 것과 같은 세포 반응을 일으킨다. 예를 들어, C3b, C4b 및 이들의 산물을 인식하는 보체 수용체 CR1 및 CR2는 화학주성을 자극하는 데 중요하다. CR3(CD11b/CD18) 및 CR4(CD11c/CD18)는 식세포 반응에 유사하게 중요하지만, iC3b에 대한 반응에서 백혈구 부착 및 이동의 역할을 하는 인테그린이다. C5a 및 C3a 수용체는 C5a 및 C3a 아나필라톡신의 많은 전-염증-매개성 기능에서 역할을 하는 G 단백질-결합 수용체이다. 예를 들어, C3a, C3aR에 대한 수용체는 비만 세포, 호산구, 호염구, 호염기구 및 단핵구에서 존재하며, C3a의 전-염증성 효과에 직접 관여한다.

[0467] 따라서, 보체 수용체를 통해, 이들 보체 이펙터 분자 단편은 백혈구 화학주성, 대식세포의 활성화, 혈관 투과성 및 세포 용해를 포함하는 여러 기능을 매개한다(Frank, M. and Fries, L. Complement. In Paul, W. (ed.)

Fundamental Immunology, Raven Press, 1989). 보체 생성물의 일부 이펙터 기능의 요약이 표 9에 열거되어 있다.

[0468] [표 9]

표 9: 보체 효과기 분자 및 기능

생성물	활성
C2b (프로키닌)	체액의 축적
C3a (아나필라톡신)	호염기구 및 비만 세포 탈과립화; 향상된 혈관 투과성; 평활근 수축; 억제인자 T 세포의 유도
C3b 및 이의 생성물	옵소닌화; 대식세포 활성화
C4a (아나필라톡신)	호염기구 및 비만 세포 활성화; 평활근 수축; 향상된 혈관 투과성
C4b	옵소닌화
C5a (아나필라톡신; 화학주성 인자)	호염기구 및 비만 세포 활성화; 향상된 혈관 투과성; 평활근 수축; 화학주성; 호중구 응집; 산화성 대사 자극; 류코트리엔 방출의 자극; 헬퍼 T-세포의 유도
C5b67	화학주성; 다른 세포막에 대한 부착 및 방관자 세포(bystander cell)의 용해
C5b6789 (C5b-9)	표적 세포의 용해

[0469]

[0470] **i. 보체-매개성 용해: 막 공격 복합체**

[0471] 3개의 경로 모두에 의한 보체 캐스케이드의 최종 단계는 막 공격 복합체(MAC)의 형성이다(도 1). C5는 임의의 C5 컨버타아제에 의해 C5a 및 C5b로 절단될 수 있다. C5b는 용액에서 C6 및 C7과 결합하고, C5b67 복합체는 C7의 소수성 부위를 통해 병원체 지질 막과 결합한다. 소수성 부위를 또한 가지는 C8 및 C9의 몇몇 분자는 C5b6789 또는 C5b-9라고도 불리는 막 공격 복합체를 형성하기 위해 결합한다. C5b-9는 물과 용질이 통과할 수 있는 막에 구멍을 형성하여 삼투압성 용해 및 세포 사멸을 일으킨다. 보체가 C5b67이 공격할 수 있는 지질막을 가지지 않은 항원에서 활성화되면, C5b67 복합체는 인근의 세포에 결합하여 방관자 용해(bystander lysis)를 개시할 수 있다. 단일 MAC는 적혈구를 용해할 수 있지만, 유핵(nucleated) 세포는 MAC를 흡수하고(endocytose), 다수의 MAC가 존재하지 않는 한 손상을 복구할 수 있다. 노출된 외부 막 및 외피 바이러스를 갖는 그람 음성 세균은 일반적으로 보체-매개성 용해에 민감하다. 혈장막이 두꺼운 펩티도글리칸 층으로 보호되는 그람 음성 세균, 세포벽 주위에 캡슐 또는 점액 층을 갖는 세균, 또는 지질 외피가 없는 바이러스가 덜 민감하다. 마찬가지로, MAC는 연쇄구균성 보체 억제제(streptococcal inhibitor of complement, SIC) 및 클러스테린(clusterin)과 같은 막 삽입 전에 복합체에 결합하는 단백질에 의해 파괴될 수 있다. 전형적으로, MAC는 그람-음성 세균뿐만 아니라 용해를 유발함으로써 외부 항원(바이러스-감염된 세포, 종양 세포 등)을 나타내는 인간 세포를 파괴하고, 또한 외피 바이러스의 외피를 손상시킬 수 있다.

[0472] **ii. 염증**

[0473] 염증은 혈관이 확장되고 투과성이 높아져서 신체 방어 세포와 방어 화학물질이 혈액을 떠나 조직으로 들어갈 수 있게 하는 과정이다. 보체 활성화는 C3a, C4a 및 C5a와 같은 몇몇의 전염증성 매개인자의 형성을 야기한다. 혈청 또는 혈장 내 온전한 아나필라톡신은 카복시펩티다제 N에 의해 더욱 안정하고, 덜 활성인 C3a-desArg, C4a-desArg, 또는 C5a-desArg 형태로 빠르게 전환된다. C3a, C4a 및 C5a 및 이들의 desArg 유도체는 염증 활성으로 인해 아나필라톡신으로 불리는 강력한 생물활성 폴리펩티드이다. 아나필라톡신은 다양한 세포 유형에서 수용체에 결합하여 평활근 수축을 자극하고, 혈관 투과성을 증가시키며, 비만 세포를 활성화시켜 염증성 매개인자를 방출한다. 가장 강력한 아나필라톡신인 C5a는 주로 백혈구 세포, 특히 호염구에서 작용한다. C5a는 백혈구가 혈구누출(diapedesis)로 명명된 과정인 혈관 밖에서 조직 내로 압착될 수 있도록 부착 분자의 발현 증가를 자극함으로써 감염 부위에서 혈관 벽에 대한 백혈구 부착을 자극한다. C5a는 또한 세포 외 살상을 위한 반응성 산소종, 단백질분해성 효소 및 류코트리엔을 생성하기 위해 호염구를 자극한다. C5a는 또한 케모카인, 사이토카인 및 다른 전염증성 매개인자의 생성을 유도함으로써 간접적으로 염증 과정을 증폭시킬 수 있다. C5a는 또한 비만 세포와 상호작용하여 혈관이 보다 투과성이 되도록 히스타민과 같은 혈관확장제를 방출한다. C3a는 또한 백혈구와 상호작용하며, 호산구에 대한 주요 영향으로 알레르기 염증에서 C3a의 역할을 나타낸다. C3a는 평활근 수축을 유도하며, 혈관 투과성을 향상시키고, 호염기구의 탈과립화, 및 히스타민 및 다른 혈관활성 물질의 방출을 유발한다. C2a는 C2 키닌으로 전환될 수 있으며, 이는 혈관이 확장되도록 함으로써 혈압을 조절한다.

[0474] 기술적으로 아나필라톡신으로 간주되지는 않지만, C3b의 비활성 유도체인 iC3b는 혈관 내피에 백혈구 부착을 유도하고 그 세포 표면 인테그린 수용체에 대한 결합을 통해 전-염증성 사이토카인 IL-1의 생성을 유도하는 기능을 한다. C5b-9는 또한 E-셀렉틴과 같은 세포 부착 분자의 발현을 유도하고 인터루킨-8 분비를 유도함으로써, 백혈구 부착, 활성화 및 화학주성을 간접적으로 자극한다(Bhole *et al.* (2003) *Crit Care Med* 31(1):97-104). C5b-9는 또한 예를 들어, 프로스타글란딘 E_2, 류코트리엔 B_4 및 트롬복산과 같은, 염증에 기여하는 2차 매개인자의 방출을 자극한다.

[0475] 각각의 아나필라톡신 제품을 생산하기 위한 인간 보체 구성성분 C3 및 C5의 전환은 다음을 포함하는 특정의 자연 발생적인 병리학적 상태에 연루되어 있다: 전신 홍반 루푸스, 류마티스성 관절염, 악성 종양, 심근 경색, 푸르처 망막병증(Purtscher's retinopathy), 패혈증 및 성인 호흡 곤란 증후군과 같은 자가면역 장애. 또한, C3a 및 C5a의 순환 수준의 증가는 다음과 같은 의인성(iatrogenic) 보체 활성화와 관련된 특정 상태에서 검출되었다: 심폐 우회술, 신장 투석 및 나일론 섬유 백혈구분리반출법(nylon fiber leukaphoresis).

[0476] **iii. 화학주성**

[0477] 화학주성은 세포가 이들의 환경에서 화학물질에 반응하여 이동하도록 유도되는 과정이다. 면역 반응에서, 다양한 케모카인이 포식 세포와 같은 세포를 감염 부위로 움직이도록 유도한다. 예를 들어, C5a는 순환하는 호염구에 대한 주요 화학주성 인자이지만, 또한 단핵구의 화학주성을 유도할 수도 있다. 포식세포는 높은 농도의 C5a를 향해 이동하고, 이어서 CR1 수용체를 통해 항원에 부착된 C3b 분자에 부착될 것이다. 호염기구, 호산구, 호염구 및 단핵 포식세포에서 관찰되는 C5a의 화학주성 효과는 10^{-10} M 정도로 낮은 농도에서 활성이다.

[0478] **iv. 옵소닌화**

[0479] 보체의 중요한 작용은 포식 세포에 의한 병원체의 흡수 및 파괴를 용이하게 하는 것이다. 이는 표적 세균에 결합된 보체 성분이 호염구 또는 대식세포와 같은 포식 세포의 표면에서 보체 수용체와 상호작용하는 옵소닌화라 불리는 과정에 의해 일어난다. 이러한 예에서, 보체 이펙터 분자는 옵소닌이라 불린다. 병원체의 옵소닌화는 C3b 및 C4b의 주요 기능이다. iC3b는 또한 옵소닌으로서 기능한다. C3a 및 C5a는 포식세포 상의 C3b 수용체의 발현을 증가시키고, 이들의 대사 활성을 증가시킨다.

[0480] C3b, 및 그보다 정도는 덜하지만 C4b는 신체로부터 유해한 면역 복합체를 제거하는 것을 돕는다. C3b 및 C4b는 면역 복합체를 적혈구 상의 CR1 수용체에 부착시킨다. 이후에, 적혈구는 파괴를 위해 비장 및 간 내에 고정된 대식세포에 복합제를 전달한다. 면역 복합체는 유해한 III형 과민증(hypersensitivity)을 초래할 수 있다.

[0481] **v. 체액성 면역 반응의 활성화**

[0482] B 세포의 활성화는 항원에 의한 B 세포 수용체(BCR)의 결합을 필요로 한다. 그러나 보체는 항원에 대한 B 세포 반응에 대한의 역치(threshold)를 1000배까지 낮추는 역할을 하는 것으로 나타났다. 이는 C3의 분해(breakdown) 단편으로부터 생성된 보체 생성물인 C3d 또는 C3dg와, BCR과 동시-결합(co-ligate)할 수 있는 B-림프구 상의 CR2 수용체의 결합에 의해 발생한다. 동시-결합은 예를 들어, C3d로 옵소닌화된 면역 복합체와 같은 항원성 입자가 C3d를 통해 CR2 수용체뿐만 아니라 항원을 통해 BCR에 결합할 때 발생한다. 항원 복합체의 동시-결합은 또한 C3d가 수지상 세포와 같은 항원 제시 세포에 의해 이들의 흡수를 향상시키는 항원에 결합할 때 발생할 수 있으며, 이어서 항원을 B 세포에 제시하여 항체 반응을 향상시킬 수 있다. CR2가 결핍된 마우스는 천연 항체의 수준을 감소시키고 체액성 면역 반응을 손상시키는 B 세포 기능의 결함을 나타낸다.

[0483] **2. C3 구조 및 기능**

[0484] 본원에 제공되는 변이체 MTSP-1 폴리펩티드는 보체 단백질 C3 또는 이의 단백질분해성 단편을 절단하여 보체를 억제한다. 인간 보체 단백질 C3(유니프롯(Uniprot) 등록 번호 P01024)는 서열번호 9에 제시된 아미노산 서열을 가지는 1663개 아미노산의 단일쇄 프리-프로단백질이다. 단백질은 19번 염색체상에 위치한 41 kb 유전자에 의해 암호화된다(서열번호 10에 제시된 뉴클레오티드 서열). 프리-프로단백질은 22개의 아미노산 신호 펩티드(서열번호 9의 아미노산 1-22) 및 퓨린-유사 효소에 의해 제거되어 베타 사슬(서열번호 9의 아미노산 23-667) 및 알파 사슬(서열번호 9의 아미노산 672-1663)을 함유하는 성숙 이중쇄 단백질을 형성하는 테트라-아르기닌 서열(서열번호 9의 아미노산 668-671)을 함유하며, 이들은 아미노산 잔기 Cys559와 Cys816 사이에서 사슬간 이황화 결합에 의해 연결되어 있다. 성숙 이중쇄 단백질은 서열번호 16에 제시된 아미노산의 서열을 갖는다.

[0485] 보체 캐스케이드 동안, 보체 단백질 C3은 다양한 C3 단백질분해성 단편을 형성하기 위해 단백질분해성 절단에

의해 처리된다. 상기 기술한 바와 같이, 3개의 보체 개시 경로 모두는 C3 컨버타아제 C4b2b 및 C3bBb에 수렴한다. C3 컨버타아제는 서열번호 9(하기 표 10 참조)의 잔기 748 및 749 사이에서 C3을 절단하여 아나필라톡신 C3a(서열번호 9의 아미노산 672-748) 및 옵소닌 C3b(C3b 알파' 사슬; 서열번호 9의 아미노산 749-1663)를 생성한다. C3a는 염증에 관여하며, C3b는 C5 컨버타아제를 형성하여 궁극적으로 C5a 아나필라톡신 및 MAC를 생성한다. 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드는 보체를 억제하므로, 이 GLAR 절단 부위에서 C3을 절단하지 않는다.

[0486] C3b는 C5, 프로페르딘(P), 인자 H, B 및 I, 보체 수용체 1(CR1) 및 막 공동-인자 단백질(MCP)을 포함하는 다양한 보체 구성성분에 대한 결합 부위를 갖는다(Sahu and Lambris (2001) *Immunological Reviews* 180:35-48 참조). 보조 인자 H, CR1 및 MCP의 존재하에서 혈장 프로테아제인 인자 I의 결합은 C3b의 불활성화를 초래하는 반면, 인자 D의 존재하에서 인자 B 및 P의 결합은 C3 컨버타아제의 증폭 및 MAC의 개시를 초래한다. 인자 I은 서열번호 9의 잔기 1303-1304, 1320-1321 및 954-955(하기 표 10 참조) 사이에서 보조 인자의 존재하에 C3b를 절단하여 단편 iC3b(서열번호 9의 아미노산 749-1303) 및 C3f(서열번호 9의 아미노산 1304-1320)를 생성한다. 인자 I은 이어서 iC3b를 절단하여 C3c(C3c 알파' 사슬 단편 1; 서열번호 9의 아미노산 749-954) 및 C3dg(서열번호 9의 아미노산 955-1303)를 생성한다. 최종 결과는 C3b가 영구적으로 불활성화되는 것이다(참조: Sahu and Lambris (2001) *Immunological Reviews* 180:35-48). 인자 I은 C3b를 불활성화시키므로, 인자 I 절단 부위는 본원에 제공되는 변이체 MTSP-1 폴리펩티드에 의한 절단을 위한 이상적인 후보물질이다. 추가의 C3b 단백질분해성 단편은 C3g(서열번호 9의 아미노산 955-1001), C3d(서열번호 9의 아미노산 1002-1303), 및 C3c 알파' 사슬 단편 2(서열번호 9의 아미노산 1321-1663)를 포함한다. 보체 단백질 C3에서 절단 서열은 하기 표 10에 제시되어 있으며, 이는 P4-P1 잔기, 절단 부위(P1-P1' 부위)의 아미노산 및 절단을 담당하는 프로테아제를 나타낸다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 이들 부위에서 절단하지 않는다.

[0487] **[표 10]**

표 10: 보체 단백질 C3 절단 서열

P4-P1 잔기	절단 부위 (서열 번호: 9 내)	프로테아제	서열 번호
GLAR	748-749	C3 컨버타제	17
RLGR	954-955	인자 I	18
LPSR	1303-1304	인자 I	19
SLLR	1320-1321	인자 I	20

[0488]

[0489] **a. C3a**

[0490] C3a(서열번호 9의 아미노산 672-748)는 염증, 호염구 및 비만 세포 탈과립화, 향상된 혈관 투과성, 평활근 수축 및 억제인자 T 세포의 유도에 관여하는 아나필라톡신이다.

[0491] **b. C3b**

[0492] C3b(서열번호 9의 아미노산 749-1663)는 보체 캐스케이드에서 다양한 역할을 한다. C3b는 포식세포에 의해 병원체의 흡수 및 분해(destruction)를 용이하게 하는 옵소닌이다. 또한, C3b는 보체 단백질 C5를 활성화시켜 C5a 아나필라톡신 및 C5b를 생성하는 C5 컨버타아제를 생성하기 위해 C3 컨버타아제와 결합하며, 이는 막 공격 복합체를 형성하기 위해 C6, C7, C8 및 C9와 결합한다. 또한, 상기 단락 1b에 기술된 바와 같이, C3b는 보체 개시의 대체 경로에 관여한다. C3b는 C3b를 iC3b, C3c, C3d, C3f 및 C3dg를 포함하는 다양한 단편으로 분해하여 C3b를 영구적으로 불활성화시키는 혈장 프로테아제인 보체 조절 단백질 인자 I에 의해 조절된다.

[0493] C3b는 C3 컨버타아제 C4b2b 및 C3bBb에 결합하여 C5 컨버타아제 C4b2b3b 및 C3bBb3b를 생성하는 능력으로 인하여 보체-매개성 이펙터 기능에서 중요한 역할을 한다. C5 컨버타아제는 자이모겐 C5를 이의 활성 단편, 즉 C5a 아나필라톡신 및 C5b로 절단한다. C5a는 화학주성 및 염증에 관여하며, C5b는 MAC의 형성에 관여한다.

[0494] **i. C3b의 억제제**

[0495] C3b는 C5, 프로페르딘(P), 인자 H, B 및 I, 보체 수용체 1(CR1) 및 막 보조인자 단백질(MCP)을 포함하는 다양한 보체 성분에 대한 결합 부위를 갖는다(Sahu and Lambris (2001) *Immunological Reviews* 180:35-48 참조). 보조 인자 H, CR1 및 MCP의 존재하에서 혈장 프로테아제인 인자 I의 결합은 C3b의 불활성화를 초래하는 반면, 인자 D의 존재하에서 인자 B 및 P의 결합은 C3 컨버타아제의 증폭 및 MAC의 개시를 야기한다. 인자 I은 서열번호 9의 잔기 1303-1304, 1320-1321 및 954-955 사이의 보조인자의 존재하에서 C3b를 절단하여 단편 iC3b(서열번호 9의 아미노산 749-1303) 및 C3f(서열번호 9의 아미노산 1304-1320)를 생성한다. 기술적으로 아나필라톡신으로 간주

되지는 않지만, C3b의 비활성 유도체인 iC3b는 혈관 내피에 백혈구 부착을 유도하고, 세포 표면 인테그린 수용체에 대한 결합을 통해 전-염증성 사이토카인 IL-1의 생산을 유도하는 기능을 한다. 또한, iC3b는 옵소닌으로서 기능한다. 인자 I은 이어서 iC3b를 절단하여 단편 C3c(C3c 알파' 사슬 단편 1: 서열번호 9의 아미노산 749-954 및 C3c 알파' 사슬 단편 2: 서열번호 9의 아미노산 1321-1663) 및 C3dg(서열번호 9의 아미노산 955-1303)를 생성한다. 최종 결과는 C3b가 영구적으로 불활성화되는 것이다(Sahu and Lambris (2001) *Immunological Reviews* 180:35-48 참조). C3dg는 추가로 절단되어 단편 C3g(서열번호 9의 아미노산 955-1001) 및 C3d(서열번호 9의 아미노산 1002-1303)를 생성할 수 있다.

[0496] **D. C3을 절단하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드**

[0497] 변형된 또는 변이체 막 유형-세린 프로테아제 1(MTSP-1) 폴리펩티드가 본원에 제공된다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 야생형, 천연 또는 참조 MTSP-1 폴리펩티드와 비교하여 변경된 활성 또는 특성을 나타낸다. 예를 들어, 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 1 내지 4 중 어느 하나에 제시된 야생형, 천연 또는 참조 MTSP-1 폴리펩티드와 비교하여, 또는 서열번호 4에 제시된 참조 MTSP-1 프로테아제 도메인과 같은 서열번호 1 내지 4 중 어느 하나에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%, 특히 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드에 변형을 함유한다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 중에는 보체 단백질 c3의 억제성 절단을 수행하여 보체 활성화를 변경(억제)하는 MTSP-1 폴리펩티드가 포함된다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 중에는 보체 단백질 C3의 억제성 절단을 수행하는 것들이 있다. 변형(치환, 결실 및/또는 삽입)을 함유하지 않는 MTSP-1의 상응하는 형태와 비교하거나 또는 그 서열이 서열번호 1 내지 4에 제시되어 있는 비변형 MTSP-1의 상응하는 형태와 비교하여, 더 큰 활성 또는 특이성, k_{cat}/K_m,을 갖는 C3의 억제성 절단을 수행하는 것들이 포함된다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 또한 예를 들어, 프로테이나제-활성화된 수용체-2(PAR-2), 유로키나아제-유형 플라스미노겐 활성화제(uPA) 및/또는 간세포 성장 인자(HGF)와 같은 아미노산 변형(들)을 함유하지 않은 MTSP-1 폴리펩티드와 비교하여, 비변형 MTSP-1에 의해 절단되거나 인식되는 기질 및 표적에 대해 감소된 특이성 및/또는 선택성을 가질 수 있다.

[0498] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 보체 단백질 C3의 억제성 또는 불활성화 절단을 통해 보체를 억제하거나 불활성화시킨다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 C3의 억제 또는 불활성화를 야기하는 절단 부위에서 보체 단백질 C3을 절단함으로써 보체를 억제하거나 불활성화시킨다. 보체 단백질 C3의 불활성화 또는 절단의 억제는 C3의 생성된 절단이 보체를 불활성화시키거나 또는 활성화를 억제하지 않는 한, C3의 임의의 서열에서 이루어질 수 있다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 보체 활성화를 억제하므로, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 C3a 및 C3b 활성화된 단편을 생성하기 위해 C3의 자이모겐 형태의 절단을 수행하지 않는다. 따라서 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 9의 잔기 748-749 사이에서 C3을 절단하지 않으며, C3a 및 C3b를 생성할 수 있다. 보체 단백질 C3의 억제 또는 불활성화 절단 부위는 실험적으로 결정되거나 확인될 수 있다. 필요할 경우, 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 하기 단락 E에 기술되고 실시예에 예시된 바와 같이 보체를 억제하는 이의 능력에 대해 시험될 수 있다.

[0499] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 MTSP-1의 분리된 프로테아제 도메인이다. 프로테아제 활성을 보유하는 이의 더 작은 부분 또한 고려된다. 본원에 제공되는 프로테아제 도메인은 자이모겐이 활성화될 때 절단 부위에서 생성되는 N-말단을 갖는 단일쇄 폴리펩티드이다(일반적으로, 컨센서스(consensus) 서열 R↓VVGG, R↓IVGG, R↓IVNG, R↓ILGG, R↓VGLL, R↓ILGG 또는 이의 돌연변이체; N-말단 R↓V 또는 R↓I를 가지며, 여기에서 화살표는 절단 점을 나타냄).

[0500] 그러나 본원에서 생성된 프로테아제 도메인은 이중쇄 활성화 생성물을 생산하는 활성화에 기인하지 않지만, N-말단을 갖는 단일쇄 폴리펩티드이고, N-말단에 컨센서스 서열 ↓IVGG, ↓VGLL, ↓ILGG 또는 ↓IVNG 또는 다른 이러한 모티프를 포함한다. 본원에 나타낸 바와 같이, 이러한 폴리펩티드는 활성화의 결과가 아니며 이중쇄 형태가 아니지만, 단백질분해성(촉매) 활성을 나타낸다. 이들 프로테아제 도메인 폴리펩티드는 MT-SP의 활성을 조절하는 제제를 스크리닝하기 위한 분석에서 사용된다. 이러한 검정 또한 본원에 제공되어 있다. 예시적인 검정에서, 공지된 기질, 전형적으로 형광성(fluorescently)으로, 발색성(chromogenically)으로 또는 그렇지 않으면 검출 가능하게(detectably) 표지된 기질을 단백질 분해적으로 절단하는 프로테아제 도메인의 능력으로 시험 화합물의 효과가 평가된다. 프로테아제 도메인의 활성을 조절하는 제제, 일반적으로 화합물, 특히 소분자는 MT-SP의 활성을 조절하기 위한 후보 화합물이다. 프로테아제 도메인은 또한 단일쇄 프로테아제-특이적 항체를 생산하는데 사용될 수 있다. 본원에 제공되는 프로테아제 도메인은 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간으

로부터의 임의의 MT-SP 패밀리 구성원의 시험관 내 단백질분해 검정에서 단일쇄 폴리펩티드로서 단백질분해 활성을 나타내는 C 말단 또는 이의 C-말단 절단된 부분을 통해, 예를 들어 MTSP-1과 같은 자이모겐의 활성화를 위한 절단 부위에서 N-말단을 가지는 단일쇄 영역을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0501] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 MTSP-1의 단일쇄 프로테아제 도메인의 돌연변이체, 특히 유리된 (즉, 단백질 내에서 임의의 다른 Cys 잔기와 이황화 결합을 형성하지 않음) 프로테아제 도메인의 Cys 잔기가, 예를 들어 세린으로의 치환과 같이, 다른 아미노산 치환, 바람직하게는 보존적 아미노산 치환 또는 활성을 제거하지 않는 치환으로 치환된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드, 및 글리코실화 부위(들)가 제거된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드이다. 촉매 활성이 유지되는 다른 보존적 아미노산 치환을 갖는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 또한 고려된다 (예를 들어, 예시적인 아미노산 치환에 대해서는 표 3 참조).

[0502] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 보체 단백질 C3의 억제성 또는 불활성화 절단을 촉매한다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 생성된 C3 단편이 불활성이거나 보체-매개성 이펙터 기능을 활성화시킬 수 없는 한, 임의의 절단 서열에서 보체 단백질 C3을 절단한다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 MTSP-1의 천연 표적에 대해 변경된(즉, 감소된) 특이성 및/또는 선택성을 가지는 것을 포함한다. 하나의 예에서, 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 PAR-2, uPA 및/또는 HGF에 대해 감소된 선택성을 가진다. 다른 예에서, 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 보체 단백질 C3의 절단에 대해 증가된 특이성, 및 PAR-2, uPA 및/또는 HGF에 대해 감소된 특이성을 갖는다.

[0503] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 보체의 불활성화 또는 억제를 야기하는 방식으로 보체 단백질 C3을 절단하도록 하나 이상의 아미노산 변형을 함유한다. 변형은 단일 아미노산 변형, 예컨대 단일 아미노산 치환(replacement)(치환(substitution)), 삽입 또는 결실, 또는 다중 아미노산 치환, 삽입 또는 결실과 같은 다중 아미노산 변형일 수 있다. 예시적인 변형은 예를 들어, 단일 또는 다중 아미노산의 치환을 포함하는 아미노산 치환이다. 아미노산 치환은 표 3에 제시된 바와 같은 보존적 치환, 또는 본원에 기재된 임의의 것과 같은 비-보존적 치환일 수 있다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 변형을 함유하지 않는 MTSP-1 폴리펩티드와 비교하여 적어도 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 변형된 위치를 함유할 수 있다.

[0504] 본원에 기술된 변형은 임의의 MTSP-1 폴리펩티드에서 이루어질 수 있다. 예를 들어, 변형은 서열번호 1, 서열번호 2, 서열번호 3 또는 서열번호 4를 포함하거나 이에 제시된 아미노산의 서열을 가지는 인간 MTSP-1 폴리펩티드; 서열번호 12를 포함하거나 이에 제시된 아미노산의 서열을 가지는 마우스 MTSP-1 폴리펩티드; 또는 서열번호 13을 포함하거나 이에 제시된 아미노산의 서열을 가지는 랫트 MTSP-1 폴리펩티드; 또는 서열번호 1-4, 12 및 13 중 어느 하나에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내는 서열 변이체 또는 촉매적 활성 단편에서 이루어진다.

[0505] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 보체 단백질 C3의 불활성화 또는 억제성 절단을 수행하는 능력을 유지하는 한, 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드의 임의의 영역 또는 도메인에서 변형될 수 있다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 단일쇄 또는 이중쇄 폴리펩티드, 종 변이체, 스플라이스 변이체, 대립유전자 변이체, 동형, 또는 이의 촉매적 활성 단편, 예컨대 예를 들어, 이의 프로테아제 도메인일 수 있다. 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드는 전장 또는 절단된 MTSP-1 폴리펩티드일 수 있다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 MTSP-1의 프로테아제 도메인 또는 MTSP-1의 프로테아제 도메인의 변형된 형태일 수 있다. 또한, 자이모겐, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 전구체 또는 성숙 형태가 본원에 고려되며, 단 MTSP-1 폴리펩티드는 보체 단백질 C3의 억제성 또는 불활성화 절단을 수행하는 이들의 능력을 유지한다. MTSP-1 폴리펩티드에서의 변형은 또한 폴리펩티드의 1차 서열의 변형 및 1차 서열이 아닌 변형을 포함하는 다른 변형을 함유하는 MTSP-1 폴리펩티드에 대해 이루어질 수 있다. 예를 들어, 본원에 기술된 변형은 융합 폴리펩티드 또는 키메라 폴리펩티드인 MTSP-1 폴리펩티드에서 이루어질 수 있다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 또한, PEG 시약과 같은 중합체에 접합된 폴리펩티드를 포함한다.

[0506] 본원의 목적을 위해, 아미노산 치환 또는 치환들을 포함하는 변형을 위한 위치 및 아미노산에 대한 언급은 서열번호 1 내지 4 중 어느 하나에 제시된 MTSP-1 폴리펩티드에 관한 것이다. 다른 MTSP-1 폴리펩티드, 예컨대 서열번호 1 내지 4 중 어느 하나에 제시된 MTSP-1 폴리펩티드 또는 서열번호 1 내지 4 중 어느 하나에 제시된 MTSP-1 폴리펩티드에 대해 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 서열 동일성을 나타내는 이의 변이체에서 상응하는 아미노산 잔기를 확인함으로써 다른 MTSP-1 폴리펩티드에서 본원에 제공되는 임의의 변형을 이루는 것은 당업자의 수준 내에 있다. 다른 MTSP-1 폴

리펩티드 내 상응하는 위치는 MTSP-1 폴리펩티드와 서열번호 1 내지 4 중 어느 하나에 제시된 참조 MTSP-1 폴리펩티드의 정렬에 의해 확인될 수 있다. 변형(예를 들어, 아미노산 치환)의 목적을 위해, 상응하는 아미노산 잔기는 임의의 아미노산 잔기일 수 있으며, 서열번호 1 내지 4 중 어느 하나에 제시된 잔기와 동일할 필요는 없다. 전형적으로, 예를 들어 서열번호 4의 잔기와의 정렬에 의해 확인된 상응하는 아미노산 잔기는 서열번호 4와 동일한 아미노산 잔기이거나, 이에 대해 보존적 또는 반-보존적인 아미노산 잔기이다. 본원에 제공되는 예시적인 치환은 치환이 MTSP-1의 프로테아제 도메인과 같은 MTSP-1 폴리펩티드의 비변형 또는 참조 형태로 존재하는 것과 상이하기만 하면, MTSP-1의 프로테아제 도메인과 같은 MTSP-1 폴리펩티드의 상응하는 잔기에서 이루어질 수 있는 것으로 또한 이해된다. 이러한 설명 및 본원의 다른 곳의 설명에 기초하여, 임의의 하나 이상의 기술된 돌연변이를 함유하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 생성하고, 본원에 기술된 바와 같은 특성 또는 활성을 각각 시험하는 것은 당업자의 수준 내에 있다.

[0507] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 보체 단백질 C3의 단백질분해-매개성 억제 또는 불활성화에 의해 보체 활성을 변경시킨다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1은 예를 들어, 프로테이나제-활성화된 수용체-2(PAR-2), 유로키나아제-유형 플라스미노겐 활성인자(uPA) 및/또는 간세포 성장 인자(HGF)와 같은 MTSP-1 기질에 대해 감소된 특이성을 가질 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 프로테이나제-활성화된 수용체-2(PAR-2), 유로키나아제-유형 플라스미노겐 활성인자(uPA) 및/또는 간세포 성장 인자(HGF)의 절단을 위한 MTSP-1 폴리펩티드의 야생형 활성의 100% 미만, 예컨대 아미노산 변형을 함유하지 않는 상응하는 폴리펩티드와 같은 야생형 또는 참조 MTSP-1 폴리펩티드의 프로테이나제-활성화된 수용체-2(PAR-2), 유로키나아제-유형 플라스미노겐 활성인자(uPA) 및/또는 간세포 성장 인자(HGF)의 절단을 위한 활성의 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% 미만을 나타낸다. 다른 예에서, 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 PAR-2, uPA 및/또는 HGF에 대한 MTSP-1 폴리펩티드의 야생형 결합 활성의 100% 미만, 예컨대 아미노산 변형을 함유하지 않는 상응하는 폴리펩티드와 같은 야생형 또는 참조 MTSP-1 폴리펩티드의 PAR-2, uPA 및/또는 HGF에 대한 결합에 대해 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% 미만의 활성을 나타낸다.

[0508] 또한, 본원에 제공되는 임의의 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자가 본원에 제공된다. 단일쇄 프로테아제 도메인 또는 이의 촉매적 활성 부분을 암호화하는 핵산 분자가 또한 제공된다. 일부 예에서, 암호화 핵산 분자는 또한 폴리펩티드의 발현 및 분비를 변경(예를 들어, 증가)시키기 위해 이종(heterologous) 신호 서열을 함유하도록 변경될 수 있다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 및 암호화 핵산 분자는 천연 공급원으로부터의 분리, 세포, 조직 및 유기체에서 재조합적으로 생산된 단백질의 분리를 포함하는 당업계에 공지된 임의의 방법, 및 재조합 방법, 및 가상 환경에서(*in silico*)의 단계, 합성 방법 및 당업자에게 공지된 임의의 방법을 포함하는 방법에 의해 생산되거나 분리될 수 있다. 본원에 제공되는 변형된 폴리펩티드 및 암호화 핵산 분자는 당업자에게 공지된 표준 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 수 있다. 표적 단백질에서 하나 이상의 아미노산의 돌연변이를 수행하기 위한 당업계에 공지된 임의의 방법이 사용될 수 있다. 방법은 암호화 핵산 분자의 표준 부위-지정(site-directed) 또는 무작위 돌연변이유발(random mutagenesis), 또는 고체상 폴리펩티드 합성 방법을 포함한다. 예를 들어, MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자는 암호화 핵산의 무작위 돌연변이유발과 같은 돌연변이유발, 에러-유발(error-prone) PCR, 부위-지정 돌연변이유발, 오버랩 PCR, 유전자 셔플링(gene shuffling) 또는 다른 재조합 방법에 적용될 수 있다. 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 이후에 이종 발현될 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 따라서, 본원에 제공되는 임의의 변형된 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자가 또한 제공된다. 일부 예에서, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 고체상 또는 용액상 펩티드 합성을 사용하는 것과 같이, 합성적으로 생산된다.

[0509] 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드는 보체 단백질 C3의 억제성 또는 불활성화 절단의 절단에 대해 특이성 및/또는 선택성이 증가되도록 변형되었다. MTSP-1 폴리펩티드는 단백질의 변형을 위해 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 변형될 수 있다. 이러한 방법은 부위-지정 및 무작위 돌연변이유발을 포함한다. 본원에 제공되고 당업계에 공지된 보체 활성화의 생물학적 기능에 대한 검정과 같은 분석은 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 절단 및 불활성화를 위해 보체 단백질 C3을 표적화 하는지를 결정하기 위해 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 생물학적 기능을 평가하는데 사용될 수 있다. MTSP-1 폴리펩티드 및 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 확인하기 위한 예시적인 방법이 본원에 제공된다.

[0510] **1. 예시적인 변형된 MTSP-1 폴리펩티드**

[0511] MTSP-1 폴리펩티드에 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15개 이상을 포함하는, 하나 이상의 아미노산 변형을 함유하고, 보체가 억제되거나 불활성화되도록 보체 단백질 C3을 절단하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 본원에 제공된다. 변형은 1차 아미노산 서열 내에 있으며, 아미노산 잔기의 치환, 결실 및 삽입을 포함한

다. 변형은 MTSP-1 폴리펩티드의 특이성/활성을 변경한다. 본원의 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 보체 단백질의 표적 부위, 특히 C3을 불활성화시키는 부위에서 C3을 인식하여 절단하도록 설계되고 선택된다. 이들은 또한 생체 내 천연 기질에 대해 감소된 특이성/활성을 갖고/갖거나 비변형 야생형 MTSP-1 폴리펩티드 보다 이러한 기질을 덜 절단하도록 추가로 변형되고 스크리닝될 수 있다. 이들은 임의의 적합한 프로테아제 스크리닝 방법에 의해 선택되고 확인될 수 있다. 본원의 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 미국특허 제8,211,428호에 기술된 스크리닝 방법을 사용하여 확인되었으며, 여기에서 변형된 프로테아제의 라이브러리는 동족(cognate) 또는 다른 억제성 세르핀, 예컨대 반응성 부위 루프에 표적 서열을 포함하여 이러한 표적을 절단할 수 있는 변형된 프로테아제를 포획하도록 변형된 ATIII과 반응한다.

[0512] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 C3을 불활성화시키는 부위에서 보체 단백질 C3에 대해 증가된 활성 또는 특이성 또는 k_{cat}/K_m을 나타내며, 또한 보체 단백질 C3 상의 표적 부위에 대해 감소된 활성 또는 특이성을 가질 수 있고/있거나 증가된 선택성, 특이성 및/또는 활성을 나타내어 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 C3을 불활성화시킨다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 치환 C122S(키노트립신 번호매김에 의함)를 갖는 야생형 또는 야생형의 상응하는 형태와 비교하여 C3을 절단하고 불활성화시키기 위한 증가된 활성을 나타낸다. 특히, 변형된 폴리펩티드의 프로테아제 도메인은 서열번호 4의 MTSP-1 프로테아제 도메인(C122S를 갖는 MTSP-1 프로테아제 도메인)과 비교하여 C3의 증가된 불활성화 절단 활성을 나타낸다. 활성의 증가는 비변형 MTSP-1과 비교하여 10%, 20%, 50%, 100%, 1배, 2배, 3배, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10배 이상일 수 있다.

[0513] 예를 들어, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 야생형 또는 참조 MTSP-1 폴리펩티드, 예컨대 C3을 불활성화시키기 위한 서열번호 1 내지 4 중 어느 하나에 제시된 MTSP-1 폴리펩티드의 110 내지 1000% 이상의 MTSP-1 활성을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 비변형 또는 참조 MTSP-1 폴리펩티드, 예컨대 아미노산 변형(예를 들어, 아미노산 치환)을 함유하지 않는 상응하는 폴리펩티드, 예를 들어, 서열번호 1 내지 4 중 어느 하나에 제시된 MTSP-1 프로테아제 도메인의 활성의 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 250%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% 이상의 활성을 나타낸다. 예를 들어, 아미노산 치환 또는 치환에 의해 변형될 수 있는 예시적인 위치는 서열번호 1에 제시된 아미노산의 서열을 참고로 637, 640, 658, 661, 664, 666, 705, 706, 707, 708, 731, 759, 783 또는 801에 상응하는 임의의 위치(키모트립신 번호 매김에 따라 위치 38, 41, 59, 60b, 60e, 60g, 96, 97, ins97a, 98, 99, 122, 151, 175, 192에 상응함)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 아미노산 위치는 서열번호 1에 제시된 아미노산의 서열을 참조로 위치 637, I640, Y658, D661, F664, Y666, D705, F706, T707, F708, C731, G759, Q783 또는 C801(키모트립신 번호 매김에 따라 Q38, I41, Y59, D60b, F60e, Y60g, D96, F97, T98, F99, C122, G151, Q175, C191에 상응함)에서 글루타민 (Q)의 치환에 상응하는 위치에서의 치환일 수 있다.

[0514] 임의의 상기 위치에서 예시적인 아미노산 치환은 표 11에 나타나 있다. 표 11에서 상응하는 위치에 대한 언급은 서열번호 1에 제시된 위치에 관한 것이다. 치환은 서열번호 1에 제시된 서열과의 정렬에 의해 다른 MTSP-1 폴리펩티드의 상응하는 위치에서 이루어질 수 있으며, 이에 의해 상응하는 위치는 정렬된 위치인 것으로 이해된다. 예를 들어, 치환은 서열번호 2에 제시된 서열을 갖는 MTSP-1 프로테아제 도메인 또는 서열번호 4에 제시된 서열을 갖는 참조 MTSP-1 프로테아제 도메인에서 이루어질 수 있다. 일부 예에서, 아미노산 치환(들)은 생성되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 참조 MTSP-1 폴리펩티드와 비교하여 보체 단백질 C3에 대해 변경된(즉, 향상된) 특이성을 나타내는 한, 서열번호 4에 제시된 MTSP-1 폴리펩티드 또는 이에 대해 적어도 또는 적어도 약 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 86%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 특히 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체내 상응하는 위치에서 존재할 수 있다. 일 실시예에서, 생성되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 예를 들어, 참조 MTSP-1과 같은 참조 MTSP-1 폴리펩티드와 비교하여 보체 단백질 C3에 대해 변경된(즉, 향상된) 특이성을 나타내는 한, 하나 이상의 보체는 서열번호 1 내지 4 중 어느 하나에 존재한다.

[0515] [표 11]

표 11. 활성 변이체		
상응하는 위치 (서열 번호: 1 에서)	상응하는 위치 (키모트립신 번호 매김)	치환
637	38	H
640	41	S, R, A, D
658	59	F
661	60b	T, V
664	60e	S, R K
666	60g	W
705	96	K, V, Y, L, I, P, E
706	97	G, T, E, D, N, Y, W
	97a	V, E, A, G, N 의 삽입
707	98	P, G, N
708	99	L
731	122	S
759	151	H, N
783	175	L
801	192	D, E, T

[0516]

[0517] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드에서의 예시적인 아미노산 변형은 서열번호 1 또는 3에 제시된 아미노산 위치를 참조로 각각 키모트립신 번호 매김에 따라, 38번 위치에 상응하는 위치에서 히스티딘(H); 41번 위치에 상응하는 위치에서 S; 41번 위치에 상응하는 위치에서 R; 41번 위치에 상응하는 위치에서 A; 41번 위치에 상응하는 위치에서 D; 59번 위치에 상응하는 위치에서 F; 60b번 위치에 상응하는 위치에서 T; 60b번 위치에 상응하는 위치에서 V; 60e번 위치에 상응하는 위치에서 S; 60e번 위치에 상응하는 위치에서 R; 60e번 위치에 상응하는 위치에서 K; 60g번 위치에 상응하는 위치에서 W; 96번 위치에 상응하는 위치에서 K; 96번 위치에 상응하는 위치에서 V; 96번 위치에 상응하는 위치에서 Y; 96번 위치에 상응하는 위치에서 L; 96번 위치에 상응하는 위치에서 I; 96번 위치에 상응하는 위치에서 P; 96번 위치에 상응하는 위치에서 E; 97번 위치에 상응하는 위치에서 G; 97번 위치에 상응하는 위치에서 T; 97번 위치에 상응하는 위치에서 E; 97번 위치에 상응하는 위치에서 D; 97번 위치에 상응하는 위치에서 N; 97번 위치에 상응하는 위치에서 Y; 97번 위치에 상응하는 위치에서 W; 97a번 위치에 상응하는 위치에서 V; 97a번 위치에 상응하는 위치에서 E; 97a번 위치에 상응하는 위치에서 A; 97a번 위치에 상응하는 위치에서 G; 97a번 위치에 상응하는 위치에서 N; 98번 위치에 상응하는 위치에서 P; 98번 위치에 상응하는 위치에서 G; 98번 위치에 상응하는 위치에서 N; 9번 위치에 상응하는 위치에서 L; 122번 위치에 상응하는 위치에서 S; 151번 위치에 상응하는 위치에서 H; 151번 위치에 상응하는 위치에서 N; 175번 위치에 상응하는 위치에서 L; 192번 위치에 상응하는 위치에서 D; 192번 위치에 상응하는 위치에서 E; 192번 위치에 상응하는 위치에서 T로의 치환을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 731번 위치에 상응하는 위치에서 S(731번에 상응하는 위치에서 122 S)는 유리 Cys를 대체하여 응집 경향을 감소시킨다.

[0518] 아미노산 변형을 함유하는 예시적인 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 하기 표 12a에 제시되어 있다. 표 12b는 예시적인 변형된 MTSP-1 폴리펩티드에 대한 성숙 번호 매김을 포함한다. 서열번호는 인용된 치환을 함유하는 예시적인 MTSP-1 프로테아제 도메인을 언급하며, 이는 응집을 감소시키거나 제거하기 위해 C122S에 치환을 포함한다. C122는 유리 시스테인이며, 이는 프로테아제 폴리펩티드 중에서 가교-결합을 야기할 수 있고; 이 치환은 유리하지만 선택적이다. 참조된(서열번호에 의해) 프로테아제 도메인은 예시적이며, 전장 및 전구체 분자뿐만 아니라, 프로테아제 도메인의 다른 촉매적 활성 부분, 전장 및 전구체 폴리펩티드는 인용된 치환을 함유할 수 있는 것으로 이해된다

[0519] [표 12a]

[0520] **변형된 MTSP-1 폴리펩티드**

[0521]

키모트립신 번호 매김	서열 번호
I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	21
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	22
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	23
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	24
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	25
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	26
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	27
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	28
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	29
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	30
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/F97W/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	31

[0522]

키모트립신 번호 매김	서열 번호
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	32
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins97aV/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	33
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins97aG/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	34
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	36
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	37
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	38
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	39
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L	40
I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T	41
I41D/C122S/G151N/Q192T	42
I41S/F99L/C122S/G151N/Q192V	43
I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T	44
I41D/Y59F/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	45
I41D/Y59F/C122S/G151N/Q192T	46
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	47
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	48
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	49
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	50
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	51
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	52
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	53
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192D	54
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	55
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192D	56
Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D	57
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	58
Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	59
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D	63
Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	64
Q38H/I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V	65
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	66
I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V	67
I41S/D96M/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	68

키모트립신 번호 매김	서열 번호
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192V/D217I	69
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192H	70
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192N/D217V	71
I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	72
Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	73
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192V	74
I41S/P49S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	75
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192N/D217V	76
I41T/F97W/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217L	77
I41G/F97L/F99L/C122S/Q175A/Q192T/D217V	78
I41G/F97V/F99L/C122S/G151Q/Q175M/Q192A/D217L	79
I41G/F97I/F99L/C122S/G151L/Q175M/Q192S/D217V	80
I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G/D217I	81
F97E/F99L/C122S/D217I/K224N	154
C122S/G193A	155
C122S/G193E	156
D96_F97delinsWYY/T98P/F99L/C122S	157
F97D/F99L/C122S/Q192G	158
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G	159
C122S/G151N/G193A	160
H40R/I41H/C122S/G151N	161
H40R/I41H/F97D/C122S/G151N	162
H40R/I41H/F97E/C122S	163
F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	164
H40R/I41H/Y60gL/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/D217I/K224S	165
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151D/Q192G	166
H40R/I41H/F97D/F99L/Q192G	167
H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192H/D217I/K224R	168
H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217M/K224R	169
H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217R/K224A	170
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G/D217K/K224A	171
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217V/K224Y	172
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175K/Q192G/D217I/K224H	173
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217S	174
H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217W/K224R	175
H40R/I41H/Y60gN/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175K/Q192S/D217S/K224L	176
H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217I/K224L	177
H40K/I41L/Y60gF/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175R	178
H40R/I41H/Y60gL/F97D/F99L/C122S/G151N	179
H40K/I41M/Y60gG/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192R/D217V/K224S	180
H40K/I41M/Y60gF/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	181
H40R/I41H/F97D/C122S/G151N/Q175M/Q192A/D217S/K224R	182
H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217I/K224R	183
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151D/Q175M/Q192G/D217V	184
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A/D217N/K224R	185
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A/D217N/K224R	186
H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192D/D217N/K224R	187
H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A/D217N/K224R	188
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192D/D217N/K224R	189
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/D217N/K224R	190
H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192D/D217N/K224R	191
H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A/D217N/K224R	192

[0523]

[0524]

키모트립신 번호 매김	서열 번호
H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/Q175M/D217N/K224R	193
H40R/I41H/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	194
H40R/I41H/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	195
H40R/I41H/F97E/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	196
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192H	197
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/L153R	198
H40R/I41H/F97D/C122S/G151N/L153R/V202M	199
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192H/P232S	200
H40R/I41H/F97D/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	201
H40R/I41H/F97D/C122S/G151N/L153R	202
H40K/I41M/F99L/C122S/T150A/G151R/Q192G	203
H40R/I41H/F97D/C122S/G133D/G151N	204
I41R/F99L/C122S/Q192G	205
H40R/I41H/F99L/C122S/G151K/Q192G	206
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151E/Q175L/Q192E	207
K86R/K110R/C122S/K134R/K157R/K224R/K239R	208
H40R/I41H/K86R/F97D/K110R/C122S/K134R/G151N/K157R/K224R/K239R	209
K86R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/K110R/C122S/K134R/K157R/Q175L/Q192E/K224R/K239R	210
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217H/K224S	211
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217I/K224S	212
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217K/K224A	213
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217E/K224R	214
H40R/I41H/F97D/C122S/Q175R/Q192G/D217I/K224Q	215
H40P/I41R/F99L/C122S/Q192G	216
H40P/I41R/F99L/C122S/G151K/Q192G	217
H40R/I41H/F99L/C122S/G151E/Q192G	218
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175L/Q192E	219
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175T/Q192E	220
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175T/Q192D	221
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151E/Q175T/Q192D	222
H40P/I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	223
H40P/I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175L/Q192E	224
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	225
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	226
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175T/Q192E	227
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175T/Q192D	228
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	229
H40P/I41R/F99L/C122S/G151E/Q192G	230
I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151E/Q175T/Q192E	231
I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192E	232
I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192E	233
H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q175K/Q192G/D217R/K224Q	234
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G/D217Q/K224R	235
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192N/D217L/K224R	236
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192H/D217K/K224A	237
ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G	238
F97N/ins97aT/T98Y/F99N/C122S	239
F97M/ins97aD/T98D/F99L/C122S/Q192T	240
ins97aV/F97Q/T98P/F99L/C122S/Q175F/Q192D	241
ins97aD/F97T/T98S/F99L/C122S/Q192E/D217Y/K224R	242
ins97aN/F97H/T98D/F99L/C122S/Q192E/D217Q/K224S	243

키모트립신 번호 매김	서열 번호
F97Q/ins97aT/T98M/C122S/Q192E/D217R/K224L	244
ins97aD/F97Q/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/D217F/K224S	245
ins97aD/F97G/T98N/F99L/C122S/Q192E/D217Y/K224R	246
ins97aE/F97Y/T98S/F99L/C122S/Q192T/D217Q/K224R	247
ins97aG/F97N/T98D/F99L/C122S/Q192E/D217H/K224A	248
ins97aA/F97G/T98N/F99L/C122S/Q175M/Q192T/K224A	249
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192D	250
I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192D	251
I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175I/Q192E	252
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175I/Q192D	253
S90T/D96A/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	254
Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	255
ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/Q209L	256
Y59F/D96V/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	257
D96V/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	258
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151S/Q175L/Q192E	259
E24K/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/A152S/Q175L/Q192D	260
ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/L153Q/Q175L/Q192D	261
ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/I136M/L155M/N170D/Q175L/Q192E	262
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/A112V/C122S/Q175L/Q192E	263
Y59F/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	264
Y59F/G60dS/R84H/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/V212I	265
Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/L153Q/Q175L/Q192E	266
I41R/Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	267
I41R/Y59F/G60dS/R84H/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/V212I	268
I41R/Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/L153Q/Q175L/Q192E	269
I41R/F97W/F99L/C122S/G151N/Q192G	270
F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q192G	271
I41D/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	272
I41D/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	273
Q38E/H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G	274
H40R/I41H/F97D/F99L/Q175R/Q192G/D217E/K224R	275
I41R/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q192G	276
ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192E	277
I41R/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	278
Q38E/H40R/I41H/D60bE/F97D/F99L/C122S/Q192G	279
Q38E/H40R/I41H/D60bN/F97D/F99L/C122S/Q192G	280
Q38E/H40R/I41H/D60bK/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	281
Q38E/H40R/I41H/D60bN/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	282
Q38R/I41S/D60bH/F60eV/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	283
Q38G/H40R/I41H/D60bK/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	284
I41D/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E/Q209L	285
Q38G/H40R/I41H/D60bN/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	286
Q38R/I41S/D60bH/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	287
H40R/I41H/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217E/K224R	288
Q38H/I41S/D60bA/F60eV/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192T	289
Q38E/I41S/D60bH/F60eI/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	290
Q38R/I41S/D60bH/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	291
Q38E/I41S/D60bV/F60eK/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192I	292
Q38R/I41E/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192T	293
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	294
Q38H/I41A/D60bA/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	295

[0525]

키모트립신 번호 매김	서열 번호
F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	296
ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	297
Q38G/H40R/I41H/D60bN/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	298
Q38G/H40R/I41H/D60bK/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	299
Q38E/H40R/I41H/D60bK/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	300
Q38H/I41S/D60bA/F60eV/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T	301
Q38E/I41S/D60bH/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192V	302
Q38R/I41S/D60bH/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	303
Q38E/I41S/D60bV/F60eK/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192I	304
Q38R/I41E/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T	305
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	306
Q38H/I41A/D60bA/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	307
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	308
Q38H/I41S/D60bV/F60eQ/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192I	309
Q38H/I41A/D60bV/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	310
Q38H/I41A/D60bV/F60eT/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	311
Q38H/I41A/F60eA/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	312
Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	313
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	314
Q38H/I41A/D60bT/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	315
Q38H/I41S/D60bS/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	316
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	317
Q38R/I41T/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	318
Q38S/I41S/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S	319
Q38H/I41T/D60bV/F60eQ/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	320
Q38G/H40R/I41H/D60bH/F60eK/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/V183A/Q192G	321
Q38H/I41A/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	322
Q38L/I41T/D60bR/F60eL/Y60gM/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	323
Q38F/I41S/D60bF/F60eR/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192V	324
Q38V/I41S/D60bT/F60eT/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175H/Q192S	325
Q38W/I41A/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151T/Q175S/Q192D	326
Q38T/I41S/D60bV/F60eR/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192V	327
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175A/Q192D	328
Q38H/I41S/D60bT/F60eT/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192V	329
Q38Y/I41A/D60bL/F60eQ/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A	330
Q38L/I41T/D60bA/F60eL/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175M/Q192T	331
Q38R/I41S/D60bY/F60eD/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A	332
Q38W/I41S/D60bG/F60eI/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192D	333
Q38T/I41S/D60bG/F60eM/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192S	334
I41T/D60bW/F60eH/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	335
Q38D/I41S/D60bT/F60eR/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151K/Q175S/Q192V	336
Q38H/I41S/D60bF/F60eV/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A	337
Q38L/I41A/D60bH/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151Q/Q175A/Q192G	338
Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	339
Q38H/I41A/D60bV/F60eI/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	340
Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q	341

[0526]

키모트립신 번호 매김	서열 번호
192D	
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	342
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175A/Q192D	343
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	344
Q38H/I41A/D60bT/F60eH/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	345
D60bY/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	346
I41T/D60bY/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	347
Q38E/I41S/D60bT/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	348
Q38H/I41A/D60bK/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	349
Q38H/I41S/D60bA/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/Q209L	350
Q38H/I41A/D60bT/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	351
Q38K/I41S/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	352
Q38F/I41A/D60bT/F60eG/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	353
Q38H/I41A/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A	354
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A	355
Q38H/I41A/D60bV/F60eA/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	356
Q38E/I41V/D60bF/F60eK/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	357
Q38H/H40P/I41A/F60eQ/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	358
Q38R/I41V/D60bV/F60eV/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	359
Q38L/H40P/I41T/D60bV/F60eH/Y60gL/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A	360
Q38H/I41A/D60bV/F60eH/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	361
Q38H/I41S/D60bA/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	362
Q38R/I41T/D60bH/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	363
Q38H/I41S/D60bT/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	364
Q38K/I41T/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A	365
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	366
Q38L/I41T/D60bV/F60eH/Y60gL/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192S	367
ins97aA/F97G/T98L/C122S/Q175M/Q192A/D217I/K224R	368
Q38H/I41A/D60bY/F60eT/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	369
ins97aY/F97H/F99L/C122S/Q175M/Q192A/D217V	370
ins97aL/F97Q/T98G/F99L/C122S/Q175M/Q192S/D217I	371
ins97aY/F97G/T98V/C122S/Q175M/Q192S/D217V	372
Q38Y/I41S/D60bR/F60eE/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	373
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V	374
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V	375
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192D	376
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	377
Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	378
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	379
Q38H/I41A/D60bV/F60eI/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	380
Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	381
Q38H/I41S/L52M/D60bG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117K/C122S/I136L/Q192G/D2	382

[0527]

[0528]

키모트립신 번호 매김	서열 번호
17A	
Q38E/I41A/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/Q209L/D217H	383
I41S/D60bT/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217H	384
I41T/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217I	385
Q38H/I41S/D60bS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117L/C122S/I136T/Q192G/D217I	386
Q38R/I41T/D60bT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217N/L233Q	387
Q38H/I41A/D60bW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136M/Q192G/D217N	388
Q38H/I41S/P49Q/D60bS/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217Q	389
Q38H/I41S/D60bT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217S	390
Q38H/I41S/D60bS/F93L/D96Y/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136F/Q192G/D217V	391
Q38H/I41T/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136F/L153P/Q192G/D217Y	392
Q38H/I41S/D60bT/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/S115N/C122S/Q192V/F208L/D217Q	393
Q38K/I41T/D60bY/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136T/Q192G/F208V/D217R	394
Q38H/I41S/D60bS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217V	395
Q38H/I41S/D60bG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117T/C122S/N164D/Q192G/D217E	396
Q38K/I41S/D60bV/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117T/C122S/Q145E/Q175L/Q192G	397
Q38H/I41S/D60bT/F60eT/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V	398
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	399
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	400
Q38H/I41S/L52M/D60bH/D96V/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/T150A/Q192G/Q209L/D217T	401
I41S/D60bS/D96V/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/F208L/D217N	402
Q38H/I41S/D60bT/S90T/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/S127N/I136F/Q192G/D217Q	403
Q38H/I41S/D60bT/F93S/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136L/Q192G/D217A	404
I41S/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217N	405
L33M/Q38H/I41A/D60bA/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217N	406
Q38H/I41S/D60bY/D96Y/ins97aV/F97D/T98P/F99L/L106M/C122S/I136M/Q192G/Q209L/D217T	407
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	408
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aA/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	409
Q38H/I41T/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	410
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96Y/ins97aI/F97E/T98N/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192V	411
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96S/ins97aR/F97A/T98S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T	412
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	413
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	414
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/ins97aV/F97E/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	415
Q38H/I41S/D60bA/Y60gG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143T/G151N/Q175L/Q192A	416
Q38H/I41S/D60bT/F60eH/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192S	417

[0529]

키모트립신 번호 매김	서열 번호
Q38H/I41S/D60bS/F60eQ/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192T	418
Q38H/I41S/D60bF/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151N/Q175L/Q192G	419
Q38H/I41S/D60bF/F60eQ/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143A/G151N/Q175L/Q192A	420
Q38H/I41S/D60bT/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151Q/Q175L/Q192G	421
Q38H/I41S/D60bQ/F60eQ/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151Q/Q175L/Q192G	422
Q38H/I41S/D60bS/F60eQ/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143A/G151N/Q175L/Q192G	423
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96Q/F97E/ins97aD/T98S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192R	424
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97D/ins97aE/T98S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192A	425
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/ins97aG/F97D/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	426
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	427
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	428
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	429
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	430
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/ins97aV/F97E/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	431
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	432
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	433
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	434
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	435
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	436
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	437
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	438
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	439
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	440
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	441
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	442
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	443
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192E	444
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192E	445
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192E	446
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L	447
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	448
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	449
Q38H/I41S/D60bT/F60eG/Y60gW/D96V/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	450
Q38K/I41G/F60eG/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	451

키모트립신 번호 매김	서열 번호
Q38Y/I41E/D60bS/F60eV/Y60gF/D96W/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	452
Q38H/I41S/D60bT/F60eG/D96Y/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	453
Q38V/I41G/F60eG/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	454
Q38Y/I41A/D60bT/F60eG/Y60gW/D96V/F97N/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	455
Q38H/I41S/D60bT/F60eG/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151Q/Q175L/Q192D	456
Q38K/I41G/D60bT/F60eG/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	457
Q38K/I41G/D60bT/F60eG/Y60gW/D96L/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	458
Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	459
Q38E/I41S/D60bW/F60eG/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	460
Q38M/I41S/F60eH/Y60gW/D96Y/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	461
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97D/ins97aE/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192R	462
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97E/ins97aT/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G	463
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97E/ins97aS/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G	464
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96W/F97D/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	465
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aE/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192R	466
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96W/F97D/ins97aT/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	467
Q38H/I41S/D60bT/F60eK/Y60gF/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	468
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97S/ins97aH/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	469
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aN/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G	470
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97S/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	471
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	472
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97N/ins97aE/T98S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	473
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97R/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	474
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192V	475
Q38Y/I41S/D60bV/F60eR/Y60gF/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	476
Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	477
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	478
Q38H/I41S/F60eT/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	479
Q38H/I41S/D60bT/F60eK/D96V/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	480
I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	481
Q38Y/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	482

[0530]

[0531]

키모트립신 번호 매김	서열 번호
Q38Y/I41S/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	483
Q38Y/I41S/D60bT/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	484
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	485
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	486
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	487
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	488
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/C122S/G151N/Q175L/Q192D	489
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q192D	490
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L	491
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	492
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/M117K/C122S/G151H/Q175L/Q192D	493
L36Q/Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	494
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/T150S/G151H/Q175L/Q192D/Q209L	495
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	496
I41G/F97A/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192G/D217L	497
I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T	498
I41R/F97A/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192G/D217Q	499
I41S/F97E/F99L/C122S/G151N/Q175G/Q192R/D217A	500
I41G/F97S/F99L/C122S/G151T/Q175R/Q192A/D217Y	501
I41G/F97L/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192V/D217R	502
I41G/F97T/F99M/C122S/G151D/Q175T/Q192T/D217V	503
I41G/F97L/F99L/C122S/G151T/Q175M/Q192D/D217M	504
F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T	505
I41G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T	506
I41G/F97S/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T	507
I41G/F97S/F99L/C122S/Q175I/Q192T/D217T	508
I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217T	509
I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/D217T	510
I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T	511
F97R/ins97aT/T98V/C122S/Q175M/Q192T/D217S	512
F97V/ins97aH/T98R/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217S	513
F97Q/F99L/C122S/Q175N/Q192V/D217G	514
F97L/ins97aM/T98N/F99L/C122S/Q175T/Q192T/D217S	515
F97S/ins97aN/T98G/F99M/C122S/Q175T/Q192T/D217S	516
I41T/F97H/F99L/C122S/G151N/Q175H/Q192V/D217L	517
I41R/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175T/Q192T/D217I	518
I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217H	519
I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V/D217L	520
I41E/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175G/Q192T/D217V	521
I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T/D217A	522
I41E/F97A/F99M/C122S/G151N/Q175R/Q192S/D217E	523
I41G/F99L/C122S/Q175I/Q192T/D217T	524
I41G/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217T	525
I41G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T	526
F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217H	527
I41E/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217H	528
I41E/F97V/F99L/C122S/Q175L/Q192S/D217H	529
I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q192S/D217H	530
I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/D217H	531

[0532]

키모트립신 번호 매김	서열 번호
I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S	532
F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V/D217L	533
I41D/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V/D217L	534
I41D/F97R/F99L/C122S/Q175R/Q192V/D217L	535
I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q192V/D217L	536
I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/D217L	537
I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V	538
I41E/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175G/Q192T	539
I41D/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T/D217A	540
I41D/F97T/F99L/C122S/Q175S/Q192T/D217A	541
I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217A	542
I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/D217A	543
I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T	544
F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T/D217A	545
I41S/F97Q/F99L/C122S/Q175W/Q192V/D217R	546
I41G/F97L/F99L/C122S/G151N/Q192V/D217L	547
I41G/F97A/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192S	548
I41G/F97V/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217V	549
I41D/F97R/F99L/C122S/Q175L/Q192T/D217I	550
I41E/F97S/F99L/C122S/Q175L/Q192V/D217A	551
F97L/F99L/C122S/Q175K/Q192V/D217M	552
F97E/F99L/C122S/G151A/Q192V	553
F97E/F99L/C122S/Q175H/Q192V/D217P	554
F97R/ins97aI/T98P/C122S/Q175M/Q192V/D217I	555
I41D/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217A	556
I41D/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T	557
I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q192T	558
I41D/F99L/C122S/G151N/Q192T	559
I41D/F99L/C122S/Q175S/Q192T	560
I41D/F99L/C122S/Q192T	561
Q38R/I41G/Y60gG/F99M/C122S/G151N/Q192R	562
Q38K/I41G/Y60gG/F99L/C122S/G151N/Q192H	563
Q38L/I41R/Y60gF/F99L/C122S/G151N/Q192A	564
Q38K/I41D/Y60gG/F99L/C122S/G151N	565
Q38R/I41R/Y60gF/F99L/C122S/G151N/Q192G	566
Q38S/I41S/Y60gW/F99L/C122S/G151D/Q192T	567
Q38K/I41G/Y60gW/F99L/C122S/G151N/Q192A	568
Q38H/I41S/Y60gW/C122S/G151H/Q192A	569
Q38K/I41S/Y60gW/F99L/C122S/G151N/Q192G	570
Q38F/I41S/Y60gA/C122S/G151N/Q192R	571
Q38R/I41S/Y60gW/F99L/C122S/G151N/Q192E	572
Q38K/I41R/Y60gG/F99L/C122S/G151N/Q192G	573
Q38R/I41R/F99L/C122S/G151N/Q192G	574
Q38R/I41R/Y60gL/F99L/C122S/G151N/Q192G	575
I41E/C122S/G151N/Q175L/Q192A	576
I41S/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G	577
I41E/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A	578
I41S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V	579
I41G/F99L/C122S/G151N/Q192A	580
I41S/F99M/C122S/G151N/Q175G/Q192R	581
I41E/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192H	582
I41S/F99M/C122S/G151N/Q175E/Q192R	583

[0533]

키모트립신 번호 매김	서열 번호
I41E/F99L/C122S/G151N/Q192V	584
I41E/F99L/C122S/G151N/Q192S	585
I41S/F99L/C122S/G151N/Q175P/Q192V	586
I41E/F99L/C122S/G151N/Q175G/Q192T	587
I41S/C122S/G151N/Q175R/Q192R	588
I41S/F99M/C122S/G151N/Q175P/Q192S	589
I41S/C122S/G151N/Q175D/Q192R	590
I41E/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192T	591
I41G/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192A	592
F99L/C122S/G151N/Q192T	593
I41D/F99L/C122S/G151N	594
I41S/F99L/C122S/Q175P/Q192V	595
I41S/F99L/C122S/G151N/Q175P	596
I41E/F99L/C122S/Q175G/Q192T	597
I41E/F99L/C122S/G151N/Q175G	598
I41D/Y59F/F99L/C122S/G151N/Q192T/V213A	599
I41D/G43A/F99L/C122S/G151N/Q192T/P232S/K239R	600
I41D/G43A/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	601
I41D/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	602
I41D/D96E/C122S/G151N/Q192T	603
I41D/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217E	604
I41D/F99L/M117T/C122S/G151N/Q192T/A204D/D217E	605
I41D/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217E	606
I41D/F99L/C122S/I136M/G151N/Q192T/D217L/K224R	607
I41D/F60eI/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	608
I41D/C122S/G151N/Q192T/D217E	609
D96E/C122S/G151N/Q192T	610
Y59F/C122S/G151N/Q192T	611
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	612
I41S/ins97aV/C122S/Q192D	613
I41S/F97L/F99L/C122S/Q192S	614
I41T/F97R/ins97aV/T98L/C122S/Q192S	615
I41S/F97V/T98N/F99L/C122S/Q192S	616
I41S/F97G/ins97aA/T98L/C122S/Q192A	617
I41S/F97D/F99L/C122S/Q192V	618
I41E/F97L/F99L/C122S/Q192A	619
I41S/F97A/ins97aV/T98L/C122S/Q192A	620
I41S/F97del/T98S/F99L/C122S/Q192S	621
I41A/Y60gW/D96F/F97G/F99M/C122S/Q175W/Q192A	622
I41G/Y60gW/F99L/C122S/Q175R/Q192S	623
I41A/Y60gW/ins97aE/F99L/C122S/Q175M/Q192T	624
I41T/ins97aA/F99Y/C122S/Q175L/Q192A	625
I41A/ins97aY/F99L/C122S/Q175R/Q192H	626
I41S/ins97aT/F99L/C122S/Q175R/Q192H	627
I41S/Y60gW/ins97aN/F99L/C122S/Q175R/Q192T	628
Q38H/I41S/D96S/ins97aK/C122S/G151N/Q192A	629
Q38H/I41A/D96A/ins97aA/C122S/G151D/Q192T	630
Q38H/I41S/D96Q/ins97aT/C122S/G151N/Q192A	631
Q38H/I41T/D96M/ins97aA/C122S/G151D	632
Q38Y/I41A/D96I/ins97aQ/C122S	633
Q38H/I41S/D96K/ins97aT/C122S/G151K/Q192A	634
Q38W/I41S/D96R/ins97aA/C122S/G151N/Q192A	635

키모트립신 번호 매김	서열 번호
Q38H/I41A/D96R/ins97aQ/C122S	636
Q38F/I41V/D96Q/ins97aT/C122S/G151D	637
L33M/Q38F/I41S/D96A/ins97aW/C122S/G151N/Q192S	638
Q38H/I41S/D96V/ins97aA/C122S/G151N/Q192A	639
Q38H/I41T/D96K/ins97aL/C122S/G151N/Q192A	640
Q38H/I41S/D96Q/ins97aA/C122S/Q192T	641
Q38W/I41V/D96R/ins97aA/C122S/G151N	642
Q38Y/I41T/D96M/ins97aS/C122S/G151N	643
Q38H/I41S/D96K/ins97aS/C122S/G151P/Q192S	644
Q38H/I41S/D96G/ins97aG/C122S/G151N/Q192A	645
Q38H/I41S/D96K/ins97aD/C122S/G151N/Q192S	646
I41S/D96E/ins97aG/C122S/G151Q/Q192A	647
I41S/Y59F/ins97aV/C122S/G187D/Q192V/D217V	648
A35V/I41S/Y59F/C122S/Q192D/D217V	649
I41S/F93L/ins97aV/C122S/Q192V/D217V	650
I41S/S90P/ins97aV/C122S/Y146E/Q192N/D217V	651
I41S/S90T/ins97aV/C122S/Q192N/D217V	652
I41S/S90T/ins97aV/C122S/Q192V/D217V	653
I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Q192G	654
I41S/Y59F/F97S/ins97aV/S116Y/C122S/Q192G/D217V	655
I41S/ins97aV/C122S/Q192G/Q209L	656
Q38H/I41S/ins97aV/A112V/C122S/Q192A/Q209L	657
I41S/ins97aV/C122S/Q192V/D217V	658
I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Q192A	659
I41A/F97G/ins97aM/T98L/C122S	660
I41G/F97E/F99L/C122S/Q192A	661
I41S/F97V/ins97aV/T98P/C122S	662
I41S/T98S/F99L/C122S/Q192A	663
I41S/F97Q/F99L/C122S/Q192S	664
I41G/F97L/F99L/C122S/Q192S	665
I41S/F97G/ins97aA/T98P/C122S/Q192A	666
I41A/F97G/ins97aV/T98E/C122S	667
I41A/F97S/ins97aA/C122S	668
I41A/F97W/T98S/F99L/C122S/Q192A	669
I41L/N95D/D96T/F97W/F99L/C122S/Q192A	670
I41T/Y60gL/N95D/D96F/F97S/F99L/C122S/Q175S/Q192A	671
I41A/Y60gW/N95D/D96F/F97G/F99L/C122S/Q175H/Q192A	672
I41A/Y60gW/F99L/C122S/Q175T/Q192A	673
Q38M/I41T/D96M/ins97aH/C122S/G151E	674
Q38H/I41T/D96R/ins97aG/C122S/G151S	675
I41S/D60bY/ins97aV/T98N/C122S/Q192H	676
I41S/Y59F/D60bY/ins97aV/C122S/Q192G	677
I41S/D60bY/ins97aV/A112V/C122S/Q192G/Q209L	678
A35T/I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Y146F/V183A/Q192G/R235H	679
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175H/Q192D	680
I41S/ins97aV/C122S/N164D/Q192G/R235H	681
I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Q192G/N223D	682
I41S/ins97aV/C122S/N164D/Q192G/R235L	683
I41S/Y59F/F97Y/ins97aV/C122S/Q192G	684
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192V	685
I41S/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217V	686
I41S/F97L/F99L/C122S/G151N/Q192G/D217V	687

[0534]

키모트립신 번호 매김	서열 번호
I41S/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A/D217L	688
I41G/F97R/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217V	689
I41T/F97L/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192S/D217W	690
I41D/F97T/F99M/C122S/Q192V/D217M	691

[0535]

[0536] [표 12b]

표 12b. 변형된 MTSP-1 폴리펩타이드		
성숙 MTSP-1 번호 매김	키모트립신 번호 매김	서열 번호
I640R/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802E	I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	21
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	22
Q637H/I640A/D661T/F664K/Y666W/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	23
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/F706D/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802E	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	24
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/F706D/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	25
Q637H/I640A/D661T/F664K/Y666W/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	26
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/F706D/InsV/T707P/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	27
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	28
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/D705I/F706Y/InsN/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	29
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706D/InsA/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	30
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/D705P/F706W/InsN/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802E	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/F97W/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	31
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/D705I/F706N/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	32
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705Y/F706E/InsV/T707G/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins97aV/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	33
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705L/F706D/InsG/T707N/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802E	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins97aG/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	34
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35

[0537]

[0538]

표 12b. 변형된 MTSP-1 폴리펩타이드		
성숙 MTSP-1 번호 매김	키모트립신 번호 매김	서열 번호
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705V/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	36
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706D/InsA/T707P/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	37
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	38
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	39
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L	40
I640E/F708L/C731S/G759N/Q802T	I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T	41
I640D/C731S/G759N/Q802T	I41D/C122S/G151N/Q192T	42
I640S/F708L/C731S/G759N/Q802V	I41S/F99L/C122S/G151N/Q192V	43
I640E/F708L/C731S/G759N/Q802T	I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T	44
I640D/Y658F/D705E/F708L/C731S/G759N/Q802T	I41D/Y59F/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	45
I640D/Y658F/C731S/G759N/Q802T	I41D/Y59F/C122S/G151N/Q192T	46
I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	47
Q637H/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	48
Q637H/I640S/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	49
Q637H/I640S/D661T/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	50
Q637H/I640S/D661T/F664S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	51
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	52
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	53
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192D	54
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	55
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192D	56

표 12b. 변형된 MTSP-1 폴리펩타이드		
성숙 MTSP-1 번호 매김	키모트립신 번호 매김	서열 번호
Q637H/I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802D	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D	57
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802D	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	58
Q637H/I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	59
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802D	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D	63
Q637H/I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	64
Q637H/I640S/D661Y/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802D/D828V	Q38H/I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V	65
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802G/D828V	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	66
I640S/D661Y/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802D/D828V	I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V	67
I640S/D705M/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/ Q802G/D828V	I41S/D96M/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	68
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/ Q802V/D828I	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192V/D217I	69
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/ Q802H	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192H	70
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/ Q802N/D828V	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192N/D217V	71
I640S/D661Y/ D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/ Q783L/ Q802D	I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	72
Q637H/I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/ Q802G/ D828V	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	73
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/ Q783L/ Q802V	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192V	74
I640S/P648S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/ Q802G/ D828V	I41S/P49S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	75
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/ Q783L/ Q802N/ D828V	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192N/D217V	76
I640T/F706W/F708L/ C731S/G759N/Q783M/ Q802G/ D828L	I41T/F97W/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217L	77
I640G/F706L/F708L/ C731S/Q783A/ Q802T/ D828V	I41G/F97L/F99L/C122S/Q175A/Q192T/D217V	78
I640G/F706V/F708L/ C731S/G759Q/Q783M/ Q802A/ D828L	I41G/F97V/F99L/C122S/G151Q/Q175M/Q192A/D217L	79
I640G/F706I/F708L/ C731S/G759L/Q783M/ Q802S/ D828V	I41G/F97I/F99L/C122S/G151L/Q175M/Q192S/D217V	80
I640G/F706S/F708L/ C731S/G759N/Q783L/ Q802G/ D828I	I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G/D217I	81

[0539]

[0540] **2. 추가의 변형**

[0541] 임의의 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 임의의 하나 이상의 추가의 변형을 함유할 수 있다. 추가의 변형은 예를 들어, 당업계에 공지된 임의의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입, 전형적으로 프로테아제 도메인과 같은 비변형 또는 참조 MTSP-1 폴리펩티드와 비교하여 보체 단백질 C3의 불활성화 절단을 위한 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 특이성을 증가시키는 임의의 것을 포함할 수 있다. 임의의 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 추가의 아미노산 변형을 함유할 수 있다. 또한, 관심 있는 임의의 다른 활성을 변경시키는 변형이 고려된다. 1차 서열의 아미노산 변형은 부가적이라는 것이 당업계에 오랫동안 알려져 있다(예를 들어, Wells (1990) *Biochem 29*:8509-8517 참조). 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드에 포함될 수 있는 추가의 변형의 예는 미국특허 제7,939,304호; 제8,211,428호; 제8,445,245호; 제9,290,757호; 제9,359,598호; 제8,663,633호; 미국특허 공보 제2003/0119168호; 제2007/0093443호; 제2010/0189652호; 제2010/0105121호; 제2012/0244139호; 제2014/0242062호; 제2004/0146938호; 및 제2009/0136477호; Miyake *et al.* (2010) *Biochim BioPhys Acta* 1804(1):156-165; List *et al.* (2007) *J. Biol. Chem.* 282(50):36714-23; Desilets *et al.* (2008) *J. Biol. Chem.* 283(16):10535-10542; Szabo (2009) *Am J Pathol.* 174(6):2015; Vanagaite *et al.* (2007) *Am J Hum Genet.* 80(3):467; Alef *et al.* (2009) *J Invest Dermatol.* 129(4):862; Ge *et al.* (2006) *J. Biol. Chem.* 281:7406; Takeuchi *et al.* (1999) *PNAS* 96(20):11054-61; Oberst *et al.* (2003) *J. Biol. Chem.* 29(18):26773; 및 국제

특허 공보 제WO 2015/166427호 및 제WO 2015/085395호에 기술된 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 당업계에 기술된 예시적인 아미노산 변형의 비-제한적 예는 서열번호 1에 제시된 아미노산의 서열에 따라, 임의의 하나 이상의 R85H, N109Q, G149N, D251E, N302Q, Q348H, G349Y, R381S, P452R, D482Y, N485Q, D519Y, S524M, D555Y, C574R, D598Y, K600R, C602S, C604S, V615I, V616L, V616G, G617N, G617L, G618L, D622E, Q637D, I640T, I640A, I640L, I640F, I640D, I640E, C641S, L651M, H656A, C657S, D661I, D661F, D661R, D661A, R662F, R662D, R662A, R662W, Y666S, T673K, A674V, H679R, S685R, F702L, N704K, D705A, D705V, D705F, D705S, D705T, F706N, F706D, F706E, F706A, F706W, F706R, F706Y, F706L, T707P, F708Y, F708W, F708N, F708D, F708E, F708A, F708V, F708R, F708I, F708L, F708T, F708S, F708G, D711A, C731S, A735T, V738D, P740S, I745T, I745V, H752R, T753I, T755F, T755N, T755D, T755E, T755A, T755W, T755R, G756E, G759L, I762V, N772Q, N772D, T774A, T775P, C776S, L779F, L780N, L780D, L780E, L780A, L780V, L780F, L780R, P781S, Q780N, Q780D, Q780E, Q780A, Q780V, Q780F, Q780R, P781S, Q782H, Q782A, Q782V, Q782F, Q782R, Q782K, Q782L, Q782Y, Q783D, Q783E, Q783A, Q783V, Q783H, Q783H, Q783L, Q783F, Q783W, Q783Y, Q783R, Q783K, M788E, M788Y, M788R, M788A, C790S, F793L, C801S, Q802A, Q802V, Q802D, Q802R, Q802F, Q802X, Q802L, Q802I, Q802E, Q802K, Q802Y, Q802H, S805A, S811I, Q820L, W826F, W826Y, W826I, W826D, W826R, W826X, G827R, D828A, D828V, D828F, D828E, D828R, D828Q, D828N, D828H, C830S, Q832D, Q832L, Q832E, K835A, K835F, K835V, K835D, K835L, K835R, K835N, K835T, K835Y, K835S, K835F, R841W, F845L, 및 V855G를 포함한다. 추가의 변형은 글리코실화 부위를 도입하는 아미노산 치환을 포함한다.

[0542] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 화학적 또는 번역후 변형을 함유하는 것을 포함한다. 일부 예에서, 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 화학적 또는 번역후 변형을 함유하지 않는다. 화학적 및 번역후 변형은 페길화, 시알릴화, 알부민화, 글리코실화, 파르네실화, 카복실화, 하이드록실화, 포스포릴화 및 당업계에 공지된 다른 폴리펩티드 변형을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 또한, 본원에 제공되는 아미노산 치환과 같은 임의의 하나 이상의 아미노산 변형 이외에, 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 화학적 및 재조합 방법을 포함하는, 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용하여 임의의 모이어티에 접합 또는 융합되어, 생성되는 폴리펩티드가 보체 단백질 C3의 억제성 또는 불활성화 절단을 수행하는 능력을 유지하는 것을 제공한다.

[0543] 예를 들어, 본원에 제공되는 아미노산 치환과 같은 임의의 하나 이상의 아미노산 변형 이외에, 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 또한 탄수화물 모이어티, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 모이어티, 시알릴화 모이어티, 면역글로불린 G로부터의 Fc 도메인, 또는 임의의 다른 도메인 또는 모이어티를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 폴리펩티드의 1차 서열에 있거나 없는 다른 변형을 함유할 수 있다. 예를 들어, 이러한 추가의 변형은 단백질의 안전성 또는 혈청 반감기를 증가시키기 위해 이루어질 수 있다.

[0544] **a. 감소된 면역원성**

[0545] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 감소된 면역원성을 가지도록 변형될 수 있다. 감소된 면역원성은 폴리펩티드로부터의 항원성 에피토프를 제거하는 서열 변화에 의해 또는 번역후 변형을 변경시킴으로써 수행될 수 있다. 당업자는 폴리펩티드에서 항원성 에피토프를 확인하는 방법에 친숙하다(예를 들어, Liang *et al.* (2009) *BMC Bioinformatics*, 10:302; Yang *et al.* (2009) *Rev. Med. Virol.*, 19:77-96 참조). 일부 예에서, 하나 이상의 아미노산은 항원성 에피토프를 제거하거나 변경하도록 변형될 수 있다. 다른 예에서, 단백질의 글리코실화를 변경하는 것은 또한 면역원성에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드가 보체 단백질 C3의 억제성 또는 불활성화 절단을 수행하는 능력을 유지하는 한, 펩티드의 글리코실화를 변경하는 것이 고려된다. 글리코실화 부위는 단일 돌연변이에 의해 제거될 수 있다. 글리코실화 부위는 NXS(T)와 같이, 정규(canonical) 서열을 도입하는 것에 의해, 예컨대 삽입 또는 단일 또는 다중 돌연변이에 의해 추가될 수 있으며, 여기에서 X는 프롤린이 아니다. 글리코실화 부위는 또한 혈청 반감기를 증가시킬 수 있다.

[0546] **b. Fc 도메인**

[0547] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 면역글로불린 폴리펩티드의 Fc 영역에 연결될 수 있다. 전형적으로, 이러한 융합은 면역글로불린 중쇄의 불변 영역의 적어도 기능적으로 활성인 힌지, C_H2 및 C_H3 도메인을 보유한다. 예를 들어, IgG1의 전장 Fc 서열은 서열번호 100에 제시된 아미노산 99-330을 포함한다. hIgG1에 대한 예시적인 Fc 서열은 서열번호 101에 제시되어 있다. 이는 서열번호 100의 아미노산 100 내지 110; 서열번호 100에 제시된 바와 같은 C_H2 및 C_H3 도메인에 대한 완전한 서열에 상응하는 거의 모든 힌지 서열을 함유한다.

[0548] 다른 예시적인 Fc 폴리펩티드는 국제특허 공보 제WO 93/10151호에 기술되어 있으며, 인간 IgG1 항체(서열번호

100)의 Fc 영역의 N-말단 힌지 영역으로부터 천연의 C-말단까지 연장된 단일쇄 폴리펩티드이다. 연결이 이루어지는 정확한 부위는 중요하지 않으며; 특정 부위는 잘 알려져 있으며, HABP 폴리펩티드의 생물학적 활성, 분비, 또는 결합 특성을 최적화하기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 다른 예시적인 Fc 폴리펩티드 서열은 서열번호 101에 제시된 서열의 아미노산 C109 또는 P113에서 시작한다(예를 들어, 미국 공보 제2006/0024298호 참조).

[0549] hIgG1 Fc 이외에도, 다른 Fc 영역을 또한 사용할 수 있다. 예를 들어, Fc/FcγR 상호작용에 의해 매개되는 이펙터 기능이 최소화되는 경우, 예를 들어 IgG2 또는 IgG4의 Fc와 같은 보체 또는 이펙터 세포를 불량하게 동원하는 IgG 동형과의 융합이 고려된다. 또한, Fc 융합은 항체의 IgG(인간 하위 부류 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4 포함), IgA(인간 하위 부류 IgA1 및 IgA2 포함), IgD, IgE 및 IgM 부류를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 임의의 항체 부류에 속하는 면역글로불린 유전자에 의해 실질적으로 암호화되는 면역글로불린 서열을 함유할 수 있다. Fc를 다른 폴리펩티드에 공유적으로 연결하여 Fc 키메라를 생성하기 위해 링커가 사용될 수 있다.

[0550] 변형된 Fc 도메인은 또한 잘 알려져 있다. 일부 예에서, Fc 영역은 야생형 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 이펙터 기능보다 변경된(즉, 더 많거나 더 적은) 이펙터 기능을 초래하는 FcR에 대한 변경된 결합을 나타내도록 변형된다. 따라서, 변형된 Fc 도메인은 Fc 수용체에 대해 증가되거나 낮은 친화성 또는 친화성이 없는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 변경된 친화성을 가질 수 있다. 예를 들어, 상이한 IgG 하위 부류는 FcγR에 대해 상이한 친화성을 가지며, IgG1 및 IgG3은 전형적으로 IgG2 및 IgG4보다 수용체에 대해 실질적으로 더 잘 결합한다. 또한, 상이한 FcγR은 상이한 이펙터 기능을 매개한다. FcγR1, FcγRIIa/c 및 FcγRIIIa은 면역수용체 타이로신-기반 활성화 모티프(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)을 갖는 세포 내 도메인을 가지는 것을 특징으로 하는, 면역 복합체 촉발 활성화의 양성 조절인자이다. 그러나 FcγRIIb는 면역수용체 타이로신-기반 억제 모티프(ITIM)를 가지므로 억제성이다. 수용체에 대한 Fc 영역의 친화성을 변경하는 것은 Fc 도메인과 관련된 이펙터 기능 및/또는 약동학적 특성을 조정할 수 있다. 변형된 Fc 도메인은 당업자에게 알려져 있고, 문헌에 기술되어 있으며, 예시적인 변형에 대해 예를 들어, 미국 특허 제5,457,035호; 미국 특허 공보 제US 2006/0024298호; 및 국제 특허 공보 제WO 2005/063816호를 참조한다.

[0551] Fc 모이어티를 함유하는 생성된 키메라 폴리펩티드 및 이로부터 형성된 다량체는 단백질 A 또는 단백질 G 컬럼에 대한 친화성 크로마토그래피에 의해 용이하게 정제될 수 있다.

[0552] **c. 중합체에 대한 접합**

[0553] 일부 예에서, 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 중합체에 접합된다. 중합체는 신장 청소율(kidney clearance)을 감소시키기 위해 폴리펩티드의 크기를 증가시켜 폴리펩티드의 반감기를 증가시키거나, 폴리펩티드의 구조를 변형시켜 반감기를 증가시키거나, 면역원성을 감소시킬 수 있다. MTSP-1 폴리펩티드에 접합될 수 있는 예시적인 중합체는 천연 및 합성 동종 중합체(homopoloymer), 예컨대 폴리올(즉, 폴리-OH), 폴리아민(즉, 폴리-NH_2) 및 폴리카복실산(즉, 폴리-COOH) 및 다른 헤테로중합체, 즉 하나 이상의 상이한 결합 그룹, 예를 들어 하이드록실 그룹 및 아민 그룹을 포함하는 중합체를 포함한다. 적합한 중합체 분자의 예는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 메톡시폴리에틸렌 글리콜(mPEG) 및 폴리프로필렌 글리콜을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜(PAG)과 같은 폴리알킬렌 옥사이드(PAO), PEG-글리시딜 에테르(Epox-PEG), PEG-옥시카보닐이미다졸(CDI-PEG), 분지된 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리카복실레이트, 폴리비닐피롤리돈, 폴리-D,L-아미노산, 폴리에틸렌-co-말레산 무수물, 폴리스티렌-co-말레산 무수물, 카복시메틸-덱스트란을 포함하는 덱스트란, 헤파린, 상동성 알부민, 메,틸셀룰로즈, 카복시메틸셀룰로즈, 에틸셀룰로즈, 하이드록시에틸셀룰로즈, 카복시에틸셀룰로즈 및 하이드록시프로필셀룰로즈를 포함하는 셀룰로즈, 키토산의 가수분해물, 하이드록시에틸-전분 및 하이드록시프로필-전분과 같은 전분, 글리코겐, 아가로즈 및 이의 유도체, 구아검, 풀루란, 인슐린, 크산탄 검, 카라기난, 펙틴, 알긴산 가수분해물 및 바이오-중합체 중에서 선택되는 중합체 분자를 포함한다.

[0554] 전형적으로, 중합체는 PEG, 전형적으로 mPEG와 같은 폴리에틸렌 옥사이드와 같은 폴리알킬렌 옥사이드(PAO)이며, 이는 가교-결합할 수 있는 소수의 반응성 그룹을 갖는다. 전형적으로, 중합체는 비교적 간단한 화학 반응을 사용하여 MTSP-1 폴리펩티드(예를 들어, 단백질 표면상의 부착 그룹에) 공유적으로 접합될 수 있는 (메톡시)폴리에틸렌 글리콜(mPEG)과 같은 무독성 중합체 분자이다.

[0555] MTSP-1 폴리펩티드에 부착하기에 적합한 중합체 분자는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 PEG 유도체, 예컨대 메톡시-폴리에틸렌 글리콜(mPEG), PEG-글리시딜에테르(Epox-PEG), PEG-옥시카보닐이미다졸(CDI-PEG), 분지된 PEG 및 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다(예를 들어, Roberts *et al*. (2002) *Advanced Drug Delivery Review* 54: 459-476; Harris 및 Zalipsky (eds.) "Poly(ethylene glycol), Chemistry 및 Biological Applications" ACS Symposium Series 680, 1997; Mehvar *et al*. (2000) *J. Pharm. Pharmaceut.*

Sci., 3(1):-136; Harris and Chess (2003) *Nat Rev Drug Discov.* 2(3):214-21; 및 Tsubery (2004), *J Biol. Chem* 279(37):38118-24 참조). 중합체 분자는 분자량이 전형적으로 약 3 kDa 내지 약 60 kDa의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드에 접합된 중합체 분자는 분자량이 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 또는 60 kDa 이상이다.

[0556] PEG 또는 PEG 유도체를 공유적으로 부착(접합)으로써 폴리펩티드를 변형시키는 방법(즉, "페길화")은 당업계에 잘 알려져 있다(예를 들어, U.S. 2006/0104968; U.S. 5,672,662; U.S. 6,737,505; 및 U.S. 2004/0235734 참조). 페길화를 위한 기술은 구체화된 링커 및 결합 화학반응(예를 들어, Harris (2002) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 54:459-476 참조), 단일 접합 부위에 대한 다수의 PEG의 부착(예컨대, 분지된 PEG의 사용을 통해; 예를 들어, Veronese *et al.*(2002) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12:177-180 참조), 부위-지정 페길화 및/또는 모노-페길화(예를 들어, Chapman *et al.*(1999) *Nature Biotech.* 17:780-783 참조) 및 부위-지정 효소적 페길화(예를 들어, Sato, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 54:487-504, 2002 참조)(또한, 예를 들어 Lu 및 Felix (1994) *Int. J. Peptide Protein Res.* 43:127-138; Lu and Felix (1993) *Peptide Res.* 6:142-6, 1993; Felix *et al.* (1995) *Int. J. Peptide Res.* 46:253-64; Benhar *et al.* (1994) *J. Biol. Chem.* 269:13398-404; Brumeanu *et al.* (1995) *J Immunol.* 154:3088-95 참조; 또한, Caliceti *et al.* (2003) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 55(10):1261-77 및 Molineux (2003) *Pharmacotherapy* 23 (8 Pt 2):3S-8S 참조). 당업계에 기술된 방법 및 기술은 단일 단백질 분자에 부착된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 10개 초과의 PEG 또는 PEG 유도체를 갖는 단백질을 생성할 수 있다(예를 들어, U.S. 2006/0104968 참조).

[0557] 페길화를 위한 다수의 시약이 당업계에 공지되어 있다. 이러한 시약은 N-하이드록시석신이미딜(N-hydroxysuccinimidyl, NHS) 활성화된 PEG, 석신이미딜 mPEG, mPEG2-N-하이드록시석신이미드, mPEG 석신이미딜 알파-메틸부타노에이트, mPEG 석신이미딜 프로피오네이트, mPEG 석신이미딜 부타노에이트, mPEG 카복시메틸 3-하이드록시부탄산 석신이미딜 에스테르, 단독이기능성 PEG-석신이미딜 프로피오네이트, 동종이작용기성(homobifunctional) PEG 프로피온알데하이드, 동종이작용기성 PEG 부티르알데하이드, PEG 말레이미드, PEG 하이드라지드, p-니트로페닐-카보네이트 PEG, mPEG-벤조트리아졸 카보네이트, 프로피온알데하이드 PEG, mPEG 부티르알데하이드, 분지된 mPEG2 부티르알데하이드, mPEG 아세틸, mPEG 피페리딘, mPEG 메틸케톤, mPEG "링커 부재(linkerless)" 말레이미드, mPEG 비닐 설폰, mPEG 티올, mPEG 오르토피리딜티오에스테르, mPEG 오르토피리딜 디설파이드, Fmoc-PEG-NHS, Boc-PEG-NHS, 비닐설폰 PEG-NHS, 아크릴레이트 PEG-NHS, 플루오레세인 PEG-NHS 및 바이오틴 PEG-NHS를 포함하나, 이에 한정되지 않는다(예를 들어, Monfardini *et al.*, (1995) *Bioconjugate Chem.* 6:62-69; Veronese *et al.* (1997), *J. Bioactive Compatible Polymers* 12:197-207; U.S. Patent Nos. 5,672,662; U.S. 5,932,462; U.S. 6,495,659; U.S. 6,737,505; U.S. 4,002,531; U.S. 4,179,337; U.S. 5,122,614; U.S. 5,183,550; U.S. 5,324, 844; U.S. 5,446,090; U.S. 5,612,460; U.S. 5,643,575; U.S. 5,766,581; U.S. 5,795, 569; U.S. 5,808,096; U.S. 5,900,461; U.S. 5,919,455; U.S. 5,985,263; U.S. 5,990, 237; U.S. 6,113,906; U.S. 6,214,966; U.S. 6,258,351; U.S. 6,340,742; U.S. 6,413,507; U.S. 6,420,339; U.S. 6,437,025; U.S. 6,448,369; U.S. 6,461,802; U.S. 6,828,401; 및 U.S. 6,858,736; U.S. Patent Publication Nos. 2001/0021763; U.S. 2001/0044526; U.S. 2001/0046481; U.S. 2002/0052430; U.S. 2002/0072573; U.S. 2002/0156047; U.S. 2003/0114647; U.S. 2003/0143596; U.S. 2003/0158333; U.S. 2003/0220447; U.S. 2004/0013637; US 2004/0235734; U.S. 2005/000360; U.S. 2005/0114037; U.S. 2005/0171328; 및 U.S. 2005/0209416; 유럽특허 EP 01064951 및 EP 0822199; 및 국제특허 공보 WO 00/176640; WO 00/02017; WO 02/49673; WO 94/28024; 및 WO 01/87925 참조).

[0558] **d. 단백질 형질도입 도메인**

[0559] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 점막 부위, 예컨대 눈과 같은 치료를 위한 표적 부위에서 항체의 체류(retention)를 증가시키는 단백질 형질도입 도메인(protein transduction domain, PTD)에 접합된, 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 함유하는 융합 단백질과 같이 연결될 수 있다. PTD가 치료 부위(예를 들어, 점막 부위)에서 세포 표면을 표적으로 하는 결합 및/또는 치료 부위(예를 들어, 점막 부위, 예컨대 눈)에서 표적 세포에 의해 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 흡수를 촉진하는 한, 어떠한 PTD도 사용될 수 있다.

[0560] 일반적으로, PTD는 세포막에 대한 정전기적 부착을 통해 세포 표면에 결합할 수 있고, 막 전위에 의해 세포에 흡수될 수 있는 짧은 양이온성 펩티드를 포함한다(Kabouridis (2003) *TRENDS Biotech* 21(11) 498-503). 제공되는 PTD는 일반적으로 예를 들어, 하이알루론산, 헤파린, 헤파란 설페이트, 더마탄 설페이트, 케라틴 설페이트 또는 콘드로이틴 설페이트 및 이들의 유도체와 같은 글리코스아미노글리칸(glycosaminoglycan, GAG)에 대한 결

합을 통해 표적 세포와 상호작용한다.

[0561] 단백질 형질도입 도메인은 임의의 길이일 수 있다. 일반적으로, PTD의 길이는 5개 또는 약 5 내지 100개 또는 약 100개 아미노산 길이 범위이다. 예를 들어, PTD의 길이는 5개 또는 약 5 내지 25개 또는 약 25개 아미노산 길이 범위일 수 있다. 일부 예에서, PTD는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25개 아미노산 길이이다.

[0562] 단일 PTD 또는 이의 다수가 변형된 MTSP-1 폴리펩티드에 접합될 수 있다. 이들은 유리하게는 AMD를 포함하는 당뇨병성 망막증 또는 황반변성과 같은 눈 또는 안과 장애의 치료에 사용된다. 예를 들어, 동일한 PTD(예를 들어, 2량체, 3량체, 4량체, 5량체, 6량체, 7량체, 8량체, 9량체, 10량체 또는 더 큰 다량체) 또는 상이한 PTD의 다중 카피가 변형된 MTSP-1 폴리펩티드에 접합될 수 있다.

[0563] 몇몇 단백질 및 이의 펩티드 유도체는 세포 내재화(cell internalization) 특성을 갖는다. 예시적인 PTD는 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 인간 면역결핍성 바이러스 1(HIV-1) TAT로부터의 PTD(서열번호 135; Ruben *et al.* (1989) *J. Virol.* 63:1-8), 헤르페스 바이러스 외피(tegument) 단백질 VP22(서열번호 140; Elliott 및 O'Hare (1997) *Cell* 88:223-233), 드로소필라 멜라노가스터(*Drosophila melanogaster*) 안테나페디아(Antennapedia)(Antp) 단백질의 호메오 단백질(페네트라틴 PTD; 서열번호 112; Derossi *et al.* (1996) *J. Biol. Chem.* 271:18188-18193), 프로테그린 1(PG-1) 항-미생물 펩티드 SynB(예를 들어, SynB1(서열번호 121), SynB3(서열번호 122) 및 Syn B4(서열번호 123); Kokryakov *et al.* (1993) *FEBS Lett.* 327:231-236) 및 카포시 섬유모세포 성장 인자(서열번호 105; Lin *et al.* (1995) *J. Biol. Chem.* 270-14255-14258)를 포함하는, 하기 표 13에 열거된 PDT를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 다른 단백질 및 이들의 펩티드 유도체는 유사한 세포 내재화 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 이들 단백질로부터 유래되는 담체 펩티드는 서로 서열 상동성이 거의 없지만, 모두 양이온성이며 아르기닌 또는 라이신이 풍부하다. 실제로, 합성 폴리-아르기닌 펩티드는 높은 수준의 효능으로 내재화되는 것으로 나타났으며, 제공되는 항체에 대한 접합을 위해 선택될 수 있다(Futaki *et al.* (2003) *J. Mol. Recognit.* 16:260-264; Suzuki *et al.* (2001) *J. Biol. Chem.* 276:5836-5840). PTD는 또한 트랜스포르탄(서열번호 136; Pooga *et al.* (1988) *FASEB J.* 12:67-77; Pooga *et al.* (2001) *FASEB J.* 15:1451-1453), MAP(서열번호 103; Oehlke *et al.* (1998) *Biochim. Biophys. Acta.* 1414:127-139), KALA(서열번호 101; Wyman *et al.* (1997) *Biochemistry* 36:3008-3017) 및 예를 들어, 다양한 β-양이온성 펩티드(Akkarawongsa *et al.* (2008) *Antimicrob. Agents 및 Chemother.* 52(6):2120-2129)와 같은 다른 양이온성 펩티드를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 하나 이상의 합성 PTD 중에서 선택될 수 있다. 추가의 PTD 펩티드 및 변이체 PTD는 또한, 예를 들어 미국특허 공보 US 2005/0260756, US 2006/0178297, US 2006/0100134, US 2006/0222657, US 2007/0161595, US 2007/0129305, 유럽특허 공보 EP 1867661, PCT 공보 WO 2000/062067, WO 2003/035892, WO 2007/097561, WO 2007/053512 및 본원의 표 13(하기)에 제공된다. 본원에 제공되고 당업계에 공지된 임의의 이러한 PTD는 제공되는 치료적 항체에 접합될 수 있다.

[0564] [표 13]

표 13: 공지된 단백질 형질도입 도메인		
단백질 형질도입 도메인(PTD)	공급원 단백질	서열 번호
TRSSRAGLQFPVGRVHRLLRK	Buforin II	82
RKKRRRESRKKRRRES	DPV3	83
GRPRESGKKRKRKRLKP	DPV6	84
GKRKKKGKLGKKRDP	DPV7	85
GKRKKKGKLGKKRPRSR	DPV7b	86
RKKRRRESRRARRSPRHL	DPV3/10	87
SRRARRSPRESGKKRKRKR	DPV10/6	88
VKRGLKLRHVRPRVTRMDV	DPV1047	89
VKRGLKLRHVRPRVTRDV	DPV1048	90
SRRARRSPRHLGSG	DPV10	91
LRRERQSRLRRERQSR	DPV15	92
GAYDLRRRERQSRLRRRERQSR	DPV15b	93
WEAALAEALAEALAEHLAEALAEALEALAA	GALA	94
KGSWYSMRKMSMKIRPFFPQQ	피브리노겐 베타 사슬	95
KTRYYSMKKTTMKIIPFNRL	피브리노겐 감마 사슬 전구체	96
RGADYSLRAVRMKIRPLVTQ	피브리노겐 알파 사슬	97
LGTYTQDFNKFHTFPQTAIGVGAP	hCT(9-32)	98
TSPLNIHNGQKL	HN-1	99
NSAAFEDLRVLS	인플루엔자 바이러스 핵단백질 (NLS)	100
WEAKLAKALAKALAKHLAKALAKALKACEA	KALA	101
VPMLKPMLKE	Ku70	102
KLALKLALKALKAALKLA	MAP	103
GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV	MPG	104
AAVALLPAVLLALLAP	인간 섬유아세포 성장 인자 4(카포시 섬유아세포 성장 인자)	105
VQRKRQKLM	N50 (NF-kB P50의 NLS)	106
KETWWETWWTEWSQPKKKRKV	Pep-1	107
SDLWEMMMVSLACQY	Pep-7	108
RQIKIWFQNRRMKWKK	페네트라틴	109
GRQIKIWFQNRRMKWKK	페네트라틴 변이체	110
RRMKWKK	짧은 페네트라틴	111
ERQIKIWFQNRRMKWKK	페네트라틴 42-58	112
RRRRRRR	다중 아르기닌 - R7	113
RRRRRRRRR	다중 아르기닌 - R9	114
RVIRVWFQNKRCKDKK	pISL	115
MANLGYWLLALFVTMWTDVGLCKKRPKP	프리온 마우스 PrPc1-28	116
LLIILRRRIRKQAHAHSK	pVEC	117
LLIILRRRIRKQAHAH	pVEC 변이체	118
VRLPPPVRLPPPVRLPPP	SAP	119
PKKKRKV	SV-40 (NLS)	120

[0565]

표 13: 공지된 단백질 형질도입 도메인

단백질 형질도입 도메인(PTD)	공급원 단백질	서열 번호
RGGRLSYSRRRFSTSTGR	SynB1	121
RRLSYSRRRF	SynB3	122
AWSFRVSYRGISYRRSR	SynB4	123
YGRKKRRQRRRPPQ	Tat 47-60	124
YGRKKRRQRRR	Tat 47-57	
YGRKKRRQRR	Tat 47-56	126
GRKKRRQRR	Tat 48-56	127
GRKKRRQRRR	Tat 48-57	128
RKKRRQRRR	Tat 49-57	129
RKKRRQRR	Tat 49-56	130
GRKKRRQRRRPPQ	Tat 48-60	131
GRKKR	Tat 48-52	132
CFITKALGISYGRKKRRQRRRPPQFSQTHQVSLSKQ	Tat 37-72	133
FITKALGISYGRKKRRQRRRPQFSQTHQVSLSKQ	Tat 38-72	134
YGRKKRRQRRRPP	Tat 47-59	135
GWTLNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL	트랜스포르탄	136
AGYLLGKINLKALAALAKKIL	트랜스포르탄 10	137
GWTLNSAGYLLG	트랜스포르탄 유도체	138
INLKALAALAKKIL	트랜스포르탄 유도체	139
DAATATRGRSAASRPTERPRAPARSASRPRRPVD	VP22	140
DPKGDPKGVTVTVTVTVTGKGDPKPD	VT5	141
GALFLGWLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV	신호 서열-기반 펩타이드	142
KLALKLALKALKAALKLA	양친매성 모델 펩타이드	143
KFFKFFKFFK	세균 세포 벽 침투	144
LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLVPRTES	LL- 37	145
SWLSKTAKKLENSAKKRISEGIAIAIQGGPR	세크로핀 P1	146
ACYCRIPACIAGERRYGTCIYQGRLWAFCC	아파 데펜신	147
DHYNCVSSGGQCLYSACPIFTKIQGTCYRGKAKCCK	베타 데펜신	148
RKCRIWIRVCR	박테네신	149
RRRPRPPYLPRPRPPPFFPPRLPPRIPPGFPPRFPPRF PGKR	PR- 39	150
ILPWKWPWWPWRR	인돌리시딘	151
GALFLGWLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV	MPS	152
PVIRRVWFQNKRCKDKK	pIs1	153

[0566]

[0567] 일부 예에서, PTD는 라이신의 아르기닌으로의 치환 또는 아르기닌의 라이신으로의 치환과 같이 라이신 또는 아르기닌을 다른 염기성 아미노산으로 치환함으로써 변형될 수 있다.

[0568] **E. 보체-매개성 기능에 대해 MTSP-1 활성을 평가 및/또는 모니터링하기 위한 검정**

[0569] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 보체 단백질 C3에 대한 변경된 특이성 및/또는 선택성을 나타낸다. 예시적인 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 보체 단백질 C3을 특이적으로 절단하여 보체 활성화를 변경한다. 또한, 예시적인 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 예를 들어, 프로테이나제-활성화된 수용체-2(PAR-2), 유로키나아제-유형 플라스미노겐 활성인자(uPA) 및/또는 간세포 성장 인자(HGF)와 같은 MTSP-1의 기질의 절단을 위해 변경되거나 또는 감소된 특이성 및/또는 선택성을 가질 수 있다.

[0570] 보체 단백질 C3을 절단하는 이들의 능력 및 보체 활성화 및 보체-매개성 질환 및 장애에 있어서 이의 효과에 대해 MTSP-1 폴리펩티드를 모니터링하거나 스크리닝하는데 다양한 시험관 내 및 생체 내 검정이 사용될 수 있다. 이러한 검정은 당업계에 잘 공지되어 있다. 당업자는 보체 단백질 C3의 절단에 대해 특정 MTSP-1 폴리펩티드를 시험하고/하거나 프로테아제의 부재와 비교하여 보체-매개성 활성에 대한 MTSP-1의 효과의 임의의 변화를 평가하기 위해 시험할 수 있다. 일부 이러한 검정은 본원에 예시되어 있다.

[0571] 보체 단백질 C3의 기능에 대한 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 활성의 비교를 위해 예시적인 시험관 내 및 생체 내 검정이 본원에 제공된다. 또한, 보체 활성화를 측정하기 위한 검정과 같은 수많은 검정이 당업자에게 공지되어 있다. 보체의 활성에 대한 검정은 C5b-9 MAC 복합체와 같은 보체 활성화의 활성화 산물, 및 C5a, C3b 및 C3d와 같은 임의의 하나 이상의 보체 절단 산물의 생성을 측정하는 검정을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 보체 활성화를 측정하기 위한 검정은 또한 예를 들어, 고전, 렉틴 또는 대체 경로 중 어느 하나의 활성화를 측정하는데 사용되는 용혈성 검정과 같은, 보체 경로의 특정 구성성분의 기능적 활성을 측정하는 기능적 검정을 포함한다. 보체 단백질 및/또는 보체-매개성 기능에 대한 MTSP-1 폴리펩티드의 효과를 평가하기 위한 검정은 SDS-PAGE

분석에 이은 웨스턴 블롯(Western Blot) 또는 쿠마시 브릴리언트 블루 염색, 효소 면역검정 및 용혈 검정을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일 예에서, 시험관 내 검정은 실시예 2에 예시된 바와 같이 정제된 보체 단백질 C3을 사용하여 수행될 수 있다. 다른 예에서, 생체 내 검정은 실시예 8 및 10에 예시된 바와 같이, 보체의 기능적 활성화에 대해 포유동물 또는 인간 종을 포함하는 종의 혈청을 시험함으로써 수행될 수 있다. 다른 예에서, 시험관 내 검정은 실시예 4 내지 6에서 예시된 바와 같이, 보체의 기능적 활성화에 대해 포유동물 또는 인간 종을 포함하는 종의 혈청을 시험함으로써 수행될 수 있다. 다른 예에서, 시험관 내 검정은 실시예 5 내지 7에 예시된 바와 같이, 펩티드 라이브러리를 사용하여 수행될 수 있다. 당업자에게 공지된 다양한 질환 모델을 사용하여 다양한 보체-매개성 질환 및 장애에서 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드의 효능이 시험될 수 있다.

[0572] 또한 프로테이나제-활성화된 수용체-2(PAR-2), 유로키나아제-유형 플라스미노겐 활성인자(uPA) 및/또는 간세포 성장 인자(HGF)의 절단과 같은 야생형 MTSP-1 활성에 대한 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 활성을 측정하기 위한 예시적인 검정이 본원에 제공되어 있다. 보체 단백질 C3에 대해 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 특이성을 측정하기 위한 검정이 또한 제공된다. 예시적인 검정은 하기에 기술되어 있다.

[0573] **1. 보체 단백질 C3을 절단하여 이를 불활성화시키기 위한 MTSP-1 활성 및 특이성의 평가 방법**

[0574] 변형된 MTSP-1 프로테아제는 상응하는 전장 야생형 또는 프로테아제 도메인 또는 비변형 MTSP-1 프로테아제(즉, 서열번호 1 내지 4의 MTSP-1 폴리펩티드)의 상응하는 형태와 비교하여 C3을 불활성화시키기 위한 특이성 및/또는 선택성에 있어서 변경을 나타낼 수 있다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 프로테아제는 프로테아제 활성을 보유할 수 있지만, C3을 절단하기 위한 증가된 특이성 및/또는 선택성 또는 활성을 나타내어 보체 활성화를 억제한다. 임의의 하나 이상의 보체 단백질에 대해 증가된 특이성 및/또는 선택성을 갖는 모든 이러한 변형된 MTSP-1 프로테아제는 보체 활성화가 역할을 하거나 관여하는 임의의 장애를 치료하기 위한 후보 치료제이다.

[0575] 변형된 MTSP-1프로테아제가 하나 이상의 보체 단백질에 대해 증가된 특이성 및/또는 선택성을 나타내는 경우, 시험관 내 및 생체 내 검정을 사용하여 보체-매개성 기능에 대한 효과에 대해 프로테아제를 모니터링하거나 스크리닝할 수 있다. 이러한 검정은 당업자에게 잘 알려져 있다. 당업자는 C3의 절단에 대해 변형된 MTSP-1 프로테아제를 시험하고/하거나 변형된 MTSP-1 프로테아제의 부재와 비교하여 보체-매개성 활성에 대한 변형된 MTSP-1 프로테아제의 효과에 있어서의 임의의 변화를 평가할 수 있다. 일부 이러한 검정은 본원에 예시되어 있다.

[0576] 임의의 하나 이상의 표적화된 보체 단백질의 기능에 대한 변형된 MTSP-1 프로테아제의 활성의 비교를 위해 예시적인 시험관 내 및 생체 내 검정이 본원에 제공된다. 많은 검정이 다른 프로테아제 및 변형된 프로테아제에 적용 가능하다. 또한, 다수의 검정, 예컨대 보체 활성화를 측정하기 위한 검정이 당업자에게 공지되어 있다. 보체의 활성에 대한 검정은 예를 들어, C5b-9 MAC 복합체와 같은 보체 활성화의 활성화 생성물, 및 C4a, C5a, C3b, 및 C3d와 같은 임의의 하나 이상의 보체 절단 생성을 측정하는 검정을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 보체 활성화를 측정하는 검정은 또한 예를 들어 고전, 렉틴 또는 대체 경로 중 어느 하나의 활성화를 측정하는데 사용되는 용혈 검정과 같은 보체 경로의 특정 성분의 기능적 활성을 측정하는 기능적 검정을 포함한다. 보체 단백질 및/또는 보체-매개성 기능에서 프로테아제 및 변형된 프로테아제의 효과를 평가하기 위한 검정은 SDS-분석에 이은 웨스턴 블롯 또는 쿠마시 브릴리언트 블루 염색, 효소 면역검정 및 용혈 검정을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 하나의 예에서, 시험관 내 검정은 정제된 보체 단백질을 사용하여 수행될 수 있다. 다른 예에서, 생체 내 검정은 보체의 기능적 활성화에 대해 포유동물 또는 인간 종을 포함하는 종의 혈청을 시험함으로써 수행될 수 있다. 예시적인 검정은 하기 기술되어 있다.

[0577] **a. 단백질 검출**

[0578] 단백질 검출은 샘플에서 개별 보체 성분을 측정하기 위한 수단이다. 보체 단백질은 보체 단백질 C3의 절단시 MTSP-1 폴리펩티드의 효과를 직접 평가하기 위해 검출될 수 있거나, 또는 대안적으로, 보체 단백질은 보체 활성화를 평가하기 위한 수단으로서 측정될 수 있다. MTSP-1 폴리펩티드의 존재 또는 부재하에 처리된 보체 단백질 C3은 SDS-PAGE에 이은 쿠마시 염색 또는 웨스턴 블롯, 효소 면역검정, 면역조직화학, 유동 세포분석법, 비탁법(nephelometry), 아가 겔 확산 또는 방사상 면역확산을 포함하는 하나 이상의 검정에 의해 분석될 수 있다. 단백질 검출을 위한 예시적인 검정은 하기 기술되어 있다.

[0579] **i. SDS-PAGE 분석**

[0580] 증가하는 농도의 MTSP-1 폴리펩티드의 존재 또는 부재하에서 보체 단백질의 분석은 SDS-PAGE에서 단백질을 분석한 후 이러한 단백질을 검출함으로써 수행될 수 있다. 이러한 예에서, 보체 단백질은 전체 단백질에 대해, 예를 들어, 쿠마시 브릴리언트 블루 염색, 은 염색 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 방법에 의해, 또는 특이적인

단백질에 대해 특이적인 폴리클로날 또는 모노클로날 항체를 사용하는 웨스턴 블롯에 의해 검출될 수 있다. 전형적으로, 예를 들어 보체 단백질 C3과 같은 정제된 보체 단백질은 MTSP-1 폴리펩티드의 존재 또는 부재하에서 항온처리될 수 있다. 처리된 보체 단백질은 SDS-PAGE 겔에서 분해되고, 이어서 예를 들어 쿠마시 브릴리언트 블루로 염색하는 것과 같은 방법에 의해 겔에서 단백질을 검출할 수 있다. 처리된 단백질은 이의 동족 전장 단백질과 비교될 수 있으며, 단백질의 프로테아제 절단에 의해 형성된 분해 생성물이 결정될 수 있다.

[0581] 다른 구현예에서, 예를 들어 인간 혈청 또는 혈장 또는 모유와 같은 샘플을 MTSP-1 폴리펩티드의 존재 또는 부재하에서 처리될 수 있거나, 또는 동물 또는 인간을 MTSP-1 폴리펩티드의 존재 또는 부재하에 처리한 후 수집될 수 있다. MTSP-1 처리된 샘플은 SDS-PAGE에서 분석될 수 있으며, 특정 보체 단백질, 예를 들어 C3, C5, 또는 인자 B는 단백질에 대한 모노클로날 또는 폴리클로날 항체를 사용하여 웨스턴 블롯에 의해 검출될 수 있다. 보체 단백질의 절단은 MTSP-1 폴리펩티드로 처리하지 않은 샘플과 비교될 수 있다. 추가로, 샘플은 고전 경로의 활성화를 자극하는 IgG와의 항온처리에 의해서와 같이 또는 대체 경로의 활성화를 자극하는 LPS에 의해서와 같이 보체 활성화를 개시하도록 자극될 수 있다. 샘플은 임의의 하나 이상의 천연 보체 단백질의 검출을 위해 SDS-PAGE로 분해하여 MTSP-1 폴리펩티드로 처리하지 않은 단백질의 샘플과 비교하여 구체적인 단백질의 절단 생성물의 존재 또는 부재를 결정할 수 있다. 이러한 예에서, 천연의 보체 단백질의 절단 효과기 분자는 또한 모노클로날 및 폴리클로날 항체를 사용하는 웨스턴 블롯에 의해 분석함으로써 하나 이상의 보체 경로의 활성화를 평가할 수 있다. 보체 효과기 분자의 예는 C3a, C3d, iC3b, Bb, 및 C5-b9를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, Bb의 샘플에서의 감소된 발현은 MTSP-1 폴리펩티드가 보체의 대체 경로의 활성화를 억제하였음을 나타낼 수 있다. 효과기 분자의 절단 생성물은 또한 보체 효과기 분자 자체의 절단시 MTSP-1 폴리펩티드의 증가하는 농도의 효과를 평가하기 위해 결정될 수 있다.

[0582] **ii. 효소 면역검정**

[0583] 효소 면역검정(EIA; 효소-결합 면역흡착 검정; ELISA으로도 불림)은 샘플에서 단백질의 존재를 측정하는데 사용되는 검정이다. 전형적으로, 단백질의 측정은 항체에 대한 단백질의 결합의 간접적인 측정이며, 그 자체는 검출가능한 기질, 예컨대 효소 또는 형광성 화합물로 화학적으로 표지된다. EIA 검정을 사용하여 보체 활성화후 생성된 보체 효과기 분자의 존재에 대해 측정함으로써 보체 활성화에 대한 MTSP-1 폴리펩티드의 효과를 측정할 수 있다. 이러한 예에서, 예를 들어 인간 혈청 또는 혈장과 같은 샘플은 증가하는 농도의 MTSP-1 폴리펩티드의 존재 또는 부재하에서 예비처리되고 후속적으로 개시 분자와 항온처리함으로써 보체 활성화를 유도하도록 활성화될 수 있거나, 동물 또는 인간을 MTSP-1 폴리펩티드로 처리한 후 수집될 수 있다. 예를 들어, 고전 경로는 IgG와 함께 항온처리함으로써 활성화시킬 수 있으며, 대체 경로는 샘플을 LPS와 함께 항온처리함으로써 활성화시킬 수 있다. 렉틴 경로의 C4/C2 절단 활성은 보체의 고전 경로와 공유되므로, 렉틴 경로에 특이적인 보체 활성화 검정은 보체의 고전 경로가 억제됨을 필요로 한다. 고전 경로의 억제는 면역 복합체에 대한 C1q의 결합을 억제하고 C1 복합체를 파괴하는 고 이온 강도 완충액를 사용하여 달성할 수 있는 반면, 고 이온 강도 완충액은 MBL의 탄수화물 결합 활성에 영향을 미치지 않는다. 결과적으로, 렉틴 경로의 활성화는 1 M NaCl의 존재하에 샘플, 예컨대 인간 또는 혈장을 만난-코팅된 표면과 함께 항온처리함으로써 유도할 수 있다.

[0584] 활성화 후에, 샘플을 페파블록(Pefabloc)(Roche) 및 EDTA를 첨가하여 퀜칭(quenching)시킴으로써 경로의 지속되는 활성화를 최소화할 수 있다. 샘플은 EIA 또는 ELISA 검정에 의해 보체 효과기 분자의 존재에 대해 분석될 수 있다. 보체 단백질을 측정하기 위한 EIA 및 ELISA 검정은 당업자에게 잘 공지되어 있다. 임의의 보체 활성화 생성물도 평가할 수 있다. 보체 활성화를 측정하기 위한 예시적인 보체 활성화 생성물은 iC3b, Bb, C5b-9, C3a, C3a-desArg 및 C5a-desArg를 포함한다. 활성화된 보체 경로는 측정된 보체 활성화 생성물에 따라 결정될 수 있다. 예를 들어, Bb 절단 생성물의 측정은 대체 경로의 고유한 마커이다.

[0585] 일부 예에서, EIA는 SDS-PAGE에 의한 프로테아제-처리된, 보체-자극된 샘플의 분석에 의해 절단된 보체 단백질의 검출과 쌍을 이룬 후, 특정 보체 구성성분의 확인을 위한 웨스턴 블롯 분석으로 이어질 수 있다. 밀도측정 소프트웨어를 사용하여, 보체 생성물의 절단을 검정 전체에 걸쳐 절단된 전장 보체 성분과 비교할 수 있으며, 모든 주요 분해 생성물의 출현 및 절단 퍼센트를 결정할 수 있다.

[0586] **iii. 방사상 면역확산(RID)**

[0587] 방사상 면역확산(RID)은 부어질 때 아가로즈 겔에 혼입된 항체와, 샘플 웰(sample well) 주변에서 원형 프레시피틴 라인을 생성하는 시험 샘플에 존재하는 항원 사이에 형성된 면역 복합체의 침전에 의존하는 기술이다. 프레시피틴 환의 직경은 시험 샘플 속에 존재하는 항체(또는 항원)의 농도에 비례한다. 시험 표본 프레시피틴 환의 직경을 공지된 표준과 비교함으로써, 특정 항체 또는 항원의 농도의 비교적 둔감한 추정이 달성될 수 있다.

RID를 사용하여 샘플 속의 보체 단백질의 양을 측정할 수 있다. 예를 들어, 예를 들어 인간 혈청 또는 혈장과 같은 샘플을 증가하는 농도의 MTSP-1 폴리펩티드의 존재 또는 부재하에 처리할 수 있다. 프로테아제-처리된 샘플은 C3, C5, C6, C7, C9, 또는 인자 B를 포함하나, 이에 한정되지 않는 보체 중 어느 하나에 대한 폴리클로날 또는 모노클로날 항체를 혼입시킴으로서 제조된 아가로즈 겔의 웰에 첨가할 수 있다. 0.15 M NaCl에 노출시켜 침전되지 않은 단백질을 제거한 후, 침전된 단백질 환은 단백질 염료, 예컨대 쿠마시 브릴리언트 블루 또는 크로울레스 더블 염료(Crowles double stain)로 염색함으로써 평가할 수 있다.

[0588] **b. 용혈성 검정**

[0589] 기능적 용혈 검정은 보체 기능에 대한 전체적인 정보를 제공한다. 이러한 유형의 검정은 항체-감작(sensitized) 또는 감작되지(unsensitized) 않은 양(sheep) 적혈구를 사용한다. 용혈 검정은 총 용혈 보체 검정(CH50)을 포함하며, 이는 고전 경로 및 MAC의 양 RBC를 용해하는 능력을 측정한다. 이는 세포 항원-항체 복합체를 제조하기에 최적의 양의 토끼 항-양 적혈구 항체로 감작된 양 적혈구를 용해하는 고전 경로 구성성분(C1 내지 C9)의 순차적인 활성화에 의존한다. 용혈 검정은 또한 대체 경로 CH50 검정(토끼 CH50 또는 APCH50)을 포함할 수 있으며, 이는 대체 경로 및 MAC의 토끼 RBC를 용해하는 능력을 측정한다. 하나의 CH50 및/또는 APCH50 단위는 시험에서 적혈구의 50%를 분해하는데 필요한 혈청의 양 또는 희석으로 정의된다. 전형적으로, 보체 활성화를 평가하기 위해, 예를 들어 인간 혈청 또는 인간 혈장과 같은 샘플을 증가하는 농도의 MTSP-1 폴리펩티드의 존재 또는 부재하에 처리할 수 있거나, 동물 또는 인간을 MTSP-1 폴리펩티드의 존재 또는 부재하에 처리한 후 수집할 수 있다. 프로테아제-처리된 샘플은 IgG로 활성화되거나 감작된 양의 적혈구 세포와 후속적으로 혼합할 수 있다. 양 적혈구 세포와 물만 혼합된 샘플은 총 용해 대조군으로서 작용하여 분석한 샘플의 용해 퍼센트를 정밀하게 평가할 수 있다. 샘플에 대한 0.15M NaCl의 첨가는 용해 반응을 정지시키기 위해 첨가할 수 있다. 보체 경로의 말단 구성성분의 활성화에 의해 유도된, 적혈구 세포의 용해는 헤모글로빈의 방출을 측정함으로써 평가될 수 있다. 측정은 415 nm의 OD에서 분광광도계를 사용하여 샘플의 광학 밀도(OD) 판독에 의해 이루어질 수 있다.

[0590] 일 구현예에서, 제한 희석 용혈 검정은 어느 경로의 특정 구성성분의 기능적 활성을 측정하는데 사용될 수 있다. 이러한 검정에서, 과량의 모든 보체 구성성분을 갖는 혈청 공급원이 사용되지만, 샘플에서 측정되는 것에는 부족한, 즉 배지 또는 혈청 공급원이 특정 단백질에 대해 보체-고갈된다. 용혈의 정도는 시험 샘플에서 측정된 구성성분의 존재에 의존적이다. 이러한 검정에서, 예를 들어 C3을 포함하지만 이에 한정되지 않는 천연의 보체 단백질 중 어느 하나와 같은 정제된 보체 단백질은 증가하는 MTSP-1 폴리펩티드의 존재 또는 부재하에서 항온처리될 수 있다. 이후에, 프로테아제-처리된 정제된 보체 단백질은 보체-고갈된 배지 또는 혈장 및 IgG-활성화된 양 적혈구 세포와 혼합될 수 있으며, 샘플의 용혈작용은 상술한 바와 같이 평가될 수 있다. 다른 구현예에서, 프로테아제 절단은 프로테아제-처리된 샘플의 용혈 활성을 검정한 후, 이어서 샘플을 SDS-PAGE에서 분석한 다음 예를 들어, 쿠마시 블루와 같은 단백질 염색으로 염색함으로써 보체 활성화와 관련될 수 있다. 프로테아제로 처리된 정제된 보체 단백질은 절단에 대해 평가될 수 있고, 검정 전체에 걸쳐 절단된 전장 보체 구성성분의 퍼센트 및 모든 주요 분해 생성물에 대한 출현이 계산될 수 있다. 대안적으로, 프로테아제-처리된 보체 단백질의 분석은 웨스턴 블롯에 의한 것일 수 있다.

[0591] 리포좀 면역검정(LIA)으로 불리는, 용혈 검정에 대한 대안은 고전 경로의 활성화를 평가하기 위해 사용될 수 있다. LIA(Waco Chemicals USA, 버지니아주 리치몬드 소재)는 효소 글로코오스-6-포스페이트 디하이드로게나제를 함유하는 디니트로페닐(DNP)-코팅된 리포좀을 이용한다. 혈청이 리포좀 및 항-DNP 항체, 글로코오스-6-포스페이트 및 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드와 혼합되는 경우, 활성화된 리포좀이 용해되고, 전체 고전적 보체 활성에 비례하는 효소 비색계 반응이 일어난다.

[0592] **c. 절단 부위를 결정하는 방법**

[0593] 보체 단백질 C3 내 절단 서열은 당업계에 공지된 임의의 방법으로 확인할 수 있다(예를 들어, 공개된 미국공보 제US 2004/0146938호). 하나의 예에서, 절단 서열은 보체 단백질 C3을 임의의 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드와 항온처리함으로써 측정된다. MTSP-1 폴리펩티드와의 항온처리 후, C3 단백질은 SDS-PAGE로 분리하고, 분해 생성물을 쿠마시 브릴리언트 블루와 같은 단백질 염료로 염색하여 확인될 수 있다. 단백질분해성 단편은 서열 분석하여 절단 서열에 대한 동일성을 측정할 수 있다. 확인 후, 원하는 표적 기질의 절단 서열을 기반으로 설계된 형광성 펩티드 기질을 사용하여 후술한 바와 같이, 활성을 평가할 수 있다.

[0594] **2. 야생형 MTSP-1 활성을 평가하는 방법**

[0595] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 예를 들어, 프로테이나제-활성화된 수용체-2 (PAR-2), 유로키나제

-유형 플라스미노겐 활성인자 (uPA) 및/또는 간세포 성장 인자 (HGF)와 같은 이들의 정상 기질에 대해 변경되거나 감소된 특이성을 가질 수 있다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 이들의 천연 기질에 대한 촉매적 효능 및/또는 기질 특이성을 보유하는지의 여부를 결정하기 위해 시험될 수 있다. 예를 들어, PAR-2의 절단은 MTSP-1 폴리펩티드를 PAR-2와 항온처리하고, 단백질 절단 생성물을 검출함으로써 평가될 수 있다. 다른 예에서, PAR-2의 절단은 펩티드 기질, 예를 들어 테트라펩티드에 연결된 형광단 ACC(7-아미노-4-카바모일-메틸-쿠마린)- 또는 AMC(7-아미노-4-메틸쿠마린)-와 같은 형광성 기질의 형광성 태그된 테트라펩티드의 절단을 측정함으로써 시험관 내에서 측정될 수 있다. 일부 예에서, PAR-2 활성화 검정을 사용하여 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드의 특이성을 결정할 수 있다.

[0596] 다른 예에서, C3의 절단은 MTSP-1 폴리펩티드를 C3와 함께 항온처리하고 단백질 절단 생성물을 검출함으로써 평가될 수 있다. 다른 예에서, C3의 절단은 펩티드 기질, 예를 들어 ACC- 또는 AMC-테트라펩티드의 형광원적으로 태그된 테트라펩티드의 절단을 측정함으로써 시험관 내에서 측정될 수 있다. 일부 예에서, C3 활성화 검정은 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 특이성을 결정하기 위해 사용된다. 다른 예에서, HGF의 절단은 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 HGF와 항온처리하고 단백질 절단 생성물을 검출함으로써 평가될 수 있다. 다른 예에서, HGF의 절단은 시험관 내에서 펩티드 기질, 예를 들어 ACC- 또는 AMC-테트라펩티드의 형광원적으로 태그된 테트라펩티드의 절단을 측정함으로써 결정될 수 있다. 일부 예에서, HGF 활성화 검정은 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드의 특이성을 측정하는데 사용될 수 있다. 다른 예에서, 쿠니츠(Kunitz)-유형 세린 프로테아제 억제제, 간세포 성장 인자 활성인자 억제제-1(HAI-1)와 복합체를 형성하는 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드의 능력이 측정된다.

[0597] **a. MTSP-1 기질의 절단**

[0598] 일부 예에서, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 원하는 절단 서열에 상응하는 개별의 형광성 펩티드 기질을 사용하여 검정될 수 있다. 예를 들어, 임의의 하나 이상의 원하는 절단 서열을 절단할 수 있는 변형된 MTSP-1 프로테아제를 검정하는 방법은 다음을 포함한다: (a) 펩티드 형광성 샘플(원하는 표적 절단 서열 함유)을 프로테아제와 접촉시키는 단계, 여기에서 접촉은 형광성 모이어티가 프로테아제의 작용시 펩티드 기질 서열로부터 방출되어 형광성 모이어티를 생성하는 방식으로 이루어짐; 및 (b) 샘플이 형광으로 검출 가능한 변화를 겪고 있는지를 관찰하는 단계, 여기에서 검출 가능한 변화는 샘플에서 효소적으로 활성인 프로테아제의 존재를 나타냄. 이러한 실시예에서, 원하는 절단 서열은 당업계에 공지된 방법에 의해 형광성 펩티드로 제조된다. 일 구현예에서, 개개의 펩티드 절단 서열은 형광성으로 태그된 기질, 예를 들어 ACC 또는 AMC 형광성 이탈 그룹에 부착될 수 있으며, 형광성 모이어티의 방출은 펩티드 절단 서열에 대한 프로테아제의 특이성의 척도로서 결정될 수 있다. 표적 절단 서열의 형광성 증가율은 예컨대, 형광성 분광광도계를 사용함으로써 측정될 수 있다. 형광성 증가율은 시간이 지남에 따라 측정될 수 있다. 미카엘리스-멘텐 반응속도 상수(Michaelis-Menten Kinetic Constant)는 표준 운동 방법에 의해 결정될 수 있다. 반응속도 상수 k_{cat}, K_m 및 k_{cat}/K_m은 기질 농도의 역(inverse) 대 기질 절단 속도의 역을 그래프화하고, 라인웨버-버크 방정식(Lineweaver-Burk equation)($1/속도=(K_m/V_{최대})(1/[S]) + 1/V_{최대}$; 여기서 $V_{최대}=[ET]k_{cat}$)에 맞춤으로써 계산될 수 있다. 제2차 속도 상수 또는 특이성 상수(k_{cat}/K_m)는 특정 프로테아제에 의해 기질이 얼마나 잘 절단되는지의 척도이다. 예를 들어, ACC- 또는 AMC-테트라펩티드, 예컨대 Ac-CPGR-AMC는 또한 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드와 함께 제조 및 항온처리될 수 있고, MTSP-1 폴리펩티드의 활성은 형광성 모이어티의 방출에 대해 검정함으로써 평가될 수 있다. 테트라펩티드의 선택은 검정될 원하는 절단 서열에 의존하며, 실험적으로 결정될 수 있다.

[0599] 다른 구현예에서, MTSP-1 폴리펩티드는 또한 전장 단백질의 맥락에서 제시될 때 원하는 서열을 절단할 것인지를 확인하기 위해 분석될 수 있다. 하나의 예에서, 정제된 표적 단백질, 즉 PAR-2, uPA 또는 HGF는 선택된 MTSP-1 폴리펩티드의 존재 또는 부재하에서 항온처리될 수 있고, 절단 사건은 단백질에 대한 SDS-PAGE에 이은 쿠마시 브릴리언트 블루 염색 및 밀도계측법을 사용한 절단 생성물의 분석으로 모니터링될 수 있다.

[0600] **b. MTSP-1-기질 결합 검정**

[0601] MTSP-1 기질에 대한 MTSP-1폴리펩티드의 결합은 고체상 결합 검정, ELISA, 표면 플라스몬 검정 및 FACS를 포함하지만 이에 한정되지 않는 단백질-단백질 결합 상호작용을 검출하기 위해 당업자에게 공지된 임의의 검정에 의해 평가될 수 있다. 하나의 예에서, ELISA를 사용할 수 있다. 재조합체 기질 단백질은 미세역가 플레이트에 고정되고, MTSP-1 폴리펩티드 결합은 MTSP-1에 특이적으로 결합하는 시약, 예를 들어 MTSP-1 결합 항체의 첨가에 의해 측정된다. 다른 예에서, 결합은 기질을 발현하는 세포주를 사용하는 세포 기반 검정에서 결정될 수 있다.

MTSP-1 폴리펩티드는 예를 들어, 색원체성, 형광성 또는 방사활성 기질로 표지되어 결합의 검출을 수행할 수 있다.

[0602] **c. C3 절단 검정**

[0603] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 활성은 다양한 농도의 변형된 MTSP-1 프로테아제와 항온처리한 후 남아있는 온전한 인간 C3의 양을 측정함으로써 기질 보체 단백질 인간 C3의 절단에 의해 평가될 수 있다. 이러한 검정에 따라서, 신호는 온전한 인간 C3의 존재하에서 생성되며, C3가 절단되면서 손실된다.

[0604] 정제된 C3 단백질은 변형된 MTSP-1 폴리펩티드와 함께 항온처리할 수 있으며, 분해되지 않은 인간 C3의 잔류 수준은 당업계에 공지된 임의의 검정에 의해 정량화되고, 예를 들어 증폭된 발광성 근접 상동성 검정 스크린(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay Screen (AlphaScreen; Perkin Elmer)을 사용하여 단백질 농도가 평가될 수 있다. C3/MTSP-1 폴리펩티드 혼합물은 α-마우스 IgG-코팅된 수용자 비드와 함께 항온처리되고, 항온처리 후, α-hC3 mAb/수용자 비드 혼합물을 바이오티닐화된 α-hC3 pAb와 함께 항온처리한다. 스트렙타비딘-코팅된 공여자 비드를 혼합물에 첨가하고 '알파스크린' 신호(여기 = 680 nm, 방출 = 570 nm)를 이후에 측정한다. 이러한 신호는 남아있는 C3 단백질의 농도에 상응한다. 이용 가능한 hC3의 50% 전체를 절단하는데 필요한 MTSP-1 폴리펩티드의 농도(EC_{50})를 계산할 수 있다.

[0605] **3. 특이성**

[0606] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드에 의한 표적 기질, 예를 들어 PAR-2, uPA 또는 HGF와 같은 보체 단백질 C3 또는 MTSP-1 기질의 절단의 특이성 상수는 MTSP-1 폴리펩티드의 존재하에서 항온처리된 전장 표적 기질의 시간에 걸친 밀도계측법에서의 변화를 평가하기 위해 겔 밀도계측법을 사용하여 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 특이성의 비교는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 야생형 또는 참조 MTSP-1 폴리펩티드와 비교하여 C3에 대해 변경된, 예를 들어 증가된 특이성을 나타내는지를 결정하는데 사용될 수 있다. 표적 기질, 예를 들어 보체 단백질 C3에 대한 MTSP-1 폴리펩티드의 특이성은 비-표적 기질(예를 들어, MTSP-1의 천연의 야생형 기질)과 비교하여 표적 기질의 절단의 특이성 상수로부터 결정될 수 있다. 표적 기질 C3 대 비-표적 기질, 예를 들어 PAR-2, uPA 또는 HGF에 대한 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 특이성 상수의 비는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 절단 효능의 비를 결정할 수 있다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드와 야생형 또는 참조 MTSP-1 폴리펩티드 사이의 절단 효능의 비의 비교는 표적 기질에 대한 특이성의 배수 변화(fold change)를 평가하는데 사용될 수 있다. 특이성은 표적 기질 대 비-표적 기질에 대한 야생형 MTSP-1 폴리펩티드의 특이성과 비교하는 경우 적어도 2배, 적어도 4배, 적어도 5배, 적어도 6배, 적어도 7배, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 또는 1000배 이상일 수 있다.

[0607] MTSP-1 폴리펩티드의 천연 기질의 절단의 반응속도 분석은 보체 단백질 C3내 원하는 표적 기질의 절단의 분석과 비교하여 보체 단백질 C3에 대한 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 특이성을 평가하는데 사용될 수 있다. 또한, 제2차수의 억제 속도 상수(k_i)는 보체 단백질 C3에 대한 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 효능 및 반응성을 모니터링하는데 사용될 수 있다. 본원의 목적을 위하여, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 C3을 절단함으로써 보체 활성화가 억제되고, 실시예에 제시된 바와 같이, 이들은 변형되지 않은 변형된 MTSP-1 폴리펩티드(또는 C122S 치환을 갖는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드, 이는 유리 시스테인을 제거함으로써 응집을 감소시킴)보다 더 큰 활성, 예를 들어 적어도 5배 이상의 활성으로 이를 수행한다. 예를 들어, 서열번호 35의 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 본원에 기술된 검정에서 서열번호 4의 야생형 프로테아제 도메인에 대해 11 nM의 ED_{50}과 비교하여, 2 nM의 ED_{50}으로 인간 C3을 절단한다.

[0608] **4. 질환 모델**

[0609] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 보체-매개성 질환 또는 장애에서 이들의 효과를 결정하기 위해 당업자에게 공지된 임의의 임상적으로 관련된 질환에서 사용될 수 있다. 예시적인 검정은 인간 섬 세포를 사용한 시험관 내 검정(Tjernberg *et al.* (2008) *Transplantation* 85:1193-1199) 및 돼지 신장을 사용한 생체 외 검정(Fiane *et al.* (1999) *Xenotransplantation* 6:52-65); 시험관 내 인공 표면-유도된 염증을 포함하는 비생체적합성(bioincompatibility)(Lappegard *et al.* (2008) *J Biomed Mater Res A* 87:129-135; Lappegard *et al.* (2005) *Ann Thorac Surg* 79:917-923; Nilsson *et al.* (1998) *Blood* 92:1661-1667; Schmidt *et al.* (2003) *J Biomed Mater Res A* 66:491-499); 시험관 내 대장균(*E. coli*)-유도성 염증을 포함하는 염증(Mollnes *et al.* (2002) *Blood* 100:1867-1877) 및 개코원숭이에서 헤파린/프로타민 복합체-유도된 염증(Soulika *et al.* (2000) *Clin Immunol* 96:212-221); 랫트 및 원숭이 및 설치류에서의 노화-관련 황반 변성(Chi *et al.* (2010) *Adv Exp*

Med Biol 703:127-135; Pennesi *et al*. (2012) *Mol. Aspects Med*. 33(4):487-509; Fletcher *et al*. (2014) *Optm. Vis. Sci*. 91(8):878-886; Forest *et al*. (2015) *Disease Models and Mechanisms* 8:421-427); 및 돼지(Hanto *et al*., (2010) *Am J Transplant* 10(11):2421-2430) 및 개(Petrinec *et al*. (1996) *Surgery* 61:1331-1337)에서 이식 신장 기능지연을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0610] **F. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산의 생산 방법**

[0611] 본원에 제시된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 폴리펩티드는 단백질 정제 및 재조합 단백질 발현에 대해 당업계에 잘 공지된 방법으로 수득할 수 있다. 폴리펩티드는 또한 화학적으로 합성될 수 있다. 절단된 형태를 포함하는 변형 또는 변이체는 표준 재조합 DNA 방법을 사용하여 야생형 폴리펩티드로부터 조작될 수 있다. 예를 들어, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 야생형 폴리펩티드로부터, 부위-지정 돌연변이유발에 의해 조작될 수 있다.

[0612] **1. MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산의 분리 또는 제조**

[0613] 폴리펩티드는 핵산 분자의 클로닝 및 분리를 위해 당업계에 공지된 임의의 이용 가능한 방법을 사용하여 클로닝 또는 분리될 수 있다. 이러한 방법은 핵산의 PCR 증폭, 및 핵산 혼성화 스크리닝, 항체-기반 스크리닝 및 활성-기반 스크리닝을 포함하는 라이브러리의 스크리닝을 포함한다.

[0614] 예를 들어, 폴리펩티드가 재조합 수단에 의해 생산되는 경우, 원하는 유전자를 암호화하는 핵산의 확인을 위해 당업자에게 공지된 임의의 방법을 사용할 수 있다. 당업계에서 이용 가능한 임의의 방법을 사용하여 세포 또는 조직 공급원으로부터와 같이 MTSP-1을 암호화하는 전장 또는 부분적(즉, 전체 암호화 영역 포함) cDNA 또는 게놈 DNA 클론을 수득할 수 있다.

[0615] 핵산의 증폭을 위한 방법은 예를 들어, 중합효소 연쇄반응(PCR) 방법을 포함하는, 원하는 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 분리하는데 사용될 수 있다. 예시적인 이러한 방법은 퍼킨-엘머 세투스 열 순환기(Perkin-Elmer Cetus thermal cycler) 및 태크 폴리머라제(Taq 폴리머라제)(Gene Amp)의 사용을 포함한다. 핵산 함유 물질은 원하는 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자가 분리될 수 있는 출발 물질로서 사용될 수 있다. 예를 들어, DNA 및 mRNA 제제, 세포 추출물, 조직 추출물, 유체 샘플(예를 들어, 혈액, 혈청, 타액, 모유), 건강하고/하거나 병든 대상체로부터의 샘플이 증폭 방법에 사용될 수 있다. 공급원은 척추동물, 포유동물, 인간, 돼지, 고양이, 조류, 말, 개, 및 다른 영장류 공급원을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 진핵생물 종으로부터 유래될 수 있다. 핵산 라이브러리 또한 출발 물질 공급원으로서 사용될 수 있다. 프라이머는 원하는 폴리펩티드를 증폭시키도록 설계될 수 있다. 예를 들어, 프라이머는 원하는 폴리펩티드가 생성되는 발현 서열에 기초하여 설계될 수 있다. 프라이머는 폴리펩티드 아미노산 서열의 역-번역에 기초하여 설계될 수 있다. 원한다면, 축퇴(degenerate) 프라이머가 증폭을 위해 사용될 수 있다. 원하는 서열의 3' 및 5' 말단에서 서열에 혼성화되는 올리고뉴클레오티드 프라이머는 핵산 샘플로부터 PCR 서열에 의해 증폭시키기 위한 프라이머로서 사용될 수 있다. 프라이머는 전장 MTSP-1, 또는 이의 절단된 서열, 예컨대 본원에 제공되는 임의의 가용성 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 증폭시키는데 사용될 수 있다. 증폭에 의해 생성된 핵산 분자는 서열 분석되고, 원하는 폴리펩티드를 암호화하는지 확인될 수 있다.

[0616] 추가의 뉴클레오티드 서열이 합성 유전자를 벡터, 예를 들어 단백질 발현 벡터 또는 코어 단백질 코딩 DNA 서열의 증폭을 위해 설계된 벡터 내로 클로닝하기 위한 엔도뉴클레아제 제한 부위를 함유하는 링커 서열을 포함하는, 폴리펩티드 암호화 핵산 분자에 결합될 수 있다. 또한, 기능성 DNA 요소를 특정하는 추가의 뉴클레오티드 서열이 폴리펩티드 암호화 핵산 분자에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 이러한 서열의 예는 세포 내 단백질 발현을 용이하게 하도록 설계된 프로모터 서열, 및 분비 서열, 예를 들어, 단백질 분비를 용이하게 하도록 설계된 이종성 신호 서열을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이러한 서열은 당업자에게 공지되어 있다. 단백질 결합 영역을 특정하는 염기의 서열과 같은 추가의 뉴클레오티드 잔기 서열 또한 효소-암호화 핵산 분자에 연결될 수 있다. 이러한 영역은 특정 표적 세포 내로의 효소의 흡수를 용이하게 하거나, 그렇지 않으면 합성 유전자의 생성물의 약동학을 변경시키는 단백질을 촉진 또는 암호화하는 잔기의 서열을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0617] 또한, 태그 또는 다른 모이어티가 예를 들어, 폴리펩티드의 검출 또는 친화성 정제를 돕기 위해 첨가될 수 있다. 예를 들어, 에피토프 태그 또는 다른 검출 가능한 마커를 특정하는 염기의 서열과 같은 추가의 뉴클레오티드 잔기 서열이 효소-암호화 핵산 분자에 연결될 수 있다. 예시적인 이러한 서열은 SUMO 태그 또는 His 태그 또는 Flag 태그를 암호화하는 핵산 서열을 포함한다.

[0618] 확인되고 분리된 핵산을 이후 적절한 클로닝 벡터내로 삽입시킬 수 있다. 당업계에 공지된 다수의 벡터-숙주 시

스템을 사용할 수 있다. 가능한 벡터는 플라스미드 또는 변형된 바이러스를 포함하나, 이에 한정되지 않지만, 벡터 시스템은 사용되는 숙주 세포와 양립할 수 있어야 한다. 이러한 벡터는 박테리오파아지, 예를 들어, 람다 유도체, 플라스미드, 예를 들어, pCMV4, pBR322 또는 pUC 플라스미드 유도체 또는 Bluescript 벡터(Stratagene, 캘리포니아주 라 졸라 소재)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 클로닝 벡터내로의 삽입은 예를 들어, DNA 단편을 상보적인 점착성 말단(complementary cohesive terminus)을 가진 클로닝 벡터내로 연결시킴으로써 달성할 수 있다. 삽입은 TOPO 클로닝 벡터(Invitrogen, 캘리포니아주 칼스바드 소재)를 사용하여 수행할 수 있다.

[0619] DNA를 단편화하는데 사용되는 상보적 제한 부위가 클로닝 벡터에 존재하지 않는 경우, DNA 분자의 말단은 효소적으로 변형될 수 있다. 대안적으로, 임의의 원하는 부위는 뉴클레오티드 서열(링커)을 DNA 말단에 연결시킴으로써 생산될 수 있으며; 이들 연결된 링커는 제한 엔도뉴클레아제 인식 서열을 암호화하는 특정의 화학적으로 합성된 올리고뉴클레오티드를 함유할 수 있다. 대안적인 방식에서, 절단된 벡터 및 단백질 유전자는 호모폴리머성 테일링(tailing)에 의해 변형될 수 있다.

[0620] 재조합 분자는 예를 들어, 형질전환, 형질감염, 감염, 전기천공 및 소노포레이션(sonoporation)을 통해 숙주 세포 내로 도입되어, 많은 카피의 유전자 서열이 생성된다. 특정 구현예에서, 분리된 단백질 유전자, cDNA 또는 합성된 DNA 서열을 포함한 재조합 DNA 분자를 사용한 숙주 세포의 형질전환은 다중 카피의 유전자의 생성을 가능하게 한다. 따라서, 유전자는 형질전환체를 성장시키고, 형질전환체로부터 재조합 DNA 분자를 분리하고, 필요한 경우, 분리된 재조합 DNA로부터 삽입된 유전자를 회수함으로써 유전자를 다량으로 수득할 수 있다.

[0621] 재조합 생산 이외에, 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 고체-상 기술(예를 들어, Stewart *et al.* (1969) Solid-Phase Peptide Synthesis, WH Freeman Co., San Francisco; Merrifield J (1963) *J Am Chem Soc.*, 85:2149-2154 참조)을 사용하는 직접 펩티드 합성에 의해 생산될 수 있다. 시험관 내 단백질 합성은 수동 기술 또는 자동화에 의해 수행될 수 있다. 자동화된 합성은 예를 들어, 제조사가 제공한 설명서에 따라 Applied Biosystems 431A 펩티드 합성기를 사용하여 달성될 수 있다. 폴리펩티드의 다양한 단편은 화학적으로 개별적으로 합성되고, 화학적 방법을 사용하여 조합될 수 있다.

[0622] **2. 돌연변이체 또는 변형된 핵산 및 암호화 폴리펩티드의 생성**

[0623] 본원에 제공되는 변형은 당업자에게 통상적인 표준 재조합 DNA 기술로 제조할 수 있다. 표적 단백질내에서 임의의 하나 이상의 아미노산의 돌연변이를 수행하기 위한 당업계에 공지된 임의의 방법을 사용할 수 있다. 방법은 암호화 핵산 분자의 표준 부위-지정 돌연변이유발(예를 들어, Stratagene으로부터 이용 가능한 QuikChange와 같은 키트), 또는 고체상 폴리펩티드 합성 방법을 포함한다.

[0624] **3. 벡터 및 세포**

[0625] 본원에 기술된 임의의 변형된 MTSP-1 폴리펩티드와 같은 하나 이상의 원하는 단백질의 재조합 발현을 위해, 단백질을 암호화하는 뉴클레오티드 서열의 전부 또는 일부를 함유하는 핵산을 적절한 발현 벡터, 즉 삽입된 단백질 코딩 서열의 전사 및 번역을 위한 필수 성분을 함유하는 벡터 내로 삽입할 수 있다. 필수적인 전사 및 번역 신호는 또한 효소 유전자 및/또는 이들의 주변부 영역(flanking region)에 대한 천연의 프로모터에 의해 공급될 수 있다.

[0626] 효소를 암호화하는 핵산을 함유하는 벡터가 또한 제공된다. 벡터를 함유하는 세포가 또는 제공된다. 세포는 진핵 세포 및 원핵 세포를 포함하며, 벡터는 그 안에서 사용하기에 적합하다. 일반적으로, 세포는 암호화된 단백질의 글리코실화에 영향을 줄 수 있는 세포이다.

[0627] 벡터를 함유하는 원핵 및 진핵 세포가 제공된다. 이러한 세포는 세균 세포, 효모 세포, 진균 세포, 고세균(Archea), 식물 세포, 곤충 세포 및 동물 세포를 포함한다. 세포는 암호화된 단백질이 세포에 의해 발현되는 조건하에서 상술한 세포를 성장시키고, 발현된 단백질을 회수함으로써 이의 단백질을 생산하는데 사용된다. 본원의 목적을 위해, 예를 들어, 효소는 배지 내로 분비될 수 있다.

[0628] 숙주 세포 균주는 삽입된 서열의 발현을 조절하거나 발현된 단백질을 원하는 방식으로 처리하는 능력에 대해 선택될 수 있다. 폴리펩티드의 이러한 변형은 아세틸화, 카복실화, 글리코실화, 포스포릴화, 지질화 및 아실화를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 번역후 프로세싱은 폴리펩티드의 폴딩 및/또는 기능에 영향을 미칠 수 있다. CHO(DG44, DXB11, CHO-K1), HeLa, MCDK, 293 및 WI38과 같으나 이에 한정되지 않는 상이한 숙주 세포는 이러한 번역후 활성에 대해 특이적인 세포 기구 및 특징적인 메커니즘을 가지며, 도입된 단백질의 정확한 변형 및 프로세싱을 보증하도록 선택될 수 있다. 일반적으로, 세포의 선택은 발현된 폴리펩티드 내로 N-연결된 글리코실화를

도입시킬 수 있는 것이다. 따라서, 벡터를 함유하는 진핵 세포는 포유동물 차이니즈 햄스터 난소(mammalian Chinese Hamster Ovary: CHO) 세포이다. 예를 들어, 디하이드로폴레이트 리덕타제가 결핍된 CHO 세포(예를 들어, DG44 세포)가 본원에 제공되는 폴리펩티드를 생산하는데 사용된다.

[0629] 천연의 또는 이종 신호 서열에 결합된, 변형된 MTSP-1 프로테아제 도메인과 같은 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드의 서열뿐만 아니라 이의 다수의 카피를 함유하는 벡터가 제공된다. 벡터는 세포에서 효소 단백질의 발현을 위해 또는 효소 단백질이 분비된 단백질로서 발현되도록 선택될 수 있다.

[0630] 일 구현예에서, 프로테아제 활성을 가지며 프로테아제 도메인의 전부 또는 일부를 함유하는 폴리펩티드를 암호화하는 뉴클레오티드의 서열 또는 이의 다수의 카피를 함유하는 벡터가 제공된다. 또한, 프로테아제 도메인, 및 최대 프로테아제 단백질을 포함하는 프로테아제 단백질의 추가 부분을 암호화하는 뉴클레오티드의 서열뿐만 아니라 이의 다수의 카피를 함유하는 벡터가 제공된다. 벡터는 세포에서 스캐폴드 또는 변형된 프로테아제 단백질 또는 이의 프로테아제 도메인의 발현을 위해 선택될 수 있거나, 프로테아제 단백질이 분비된 단백질로서 발현되도록 선택될 수 있다. 프로테아제 도메인이 발현될 때, 핵산은 사카로마이세스 세레비지아에(*Saccharomyces cerevisiae*) α-메이팅 인자(mating factor) 신호 서열 또는 이의 일부, 또는 천연의 신호 서열과 같은 분비 신호를 암호화하는 핵산에 연결된다.

[0631] 단백질 코딩 서열을 발현시키기 위해 다양한 숙주-벡터 시스템이 사용될 수 있다. 이들은 바이러스(예를 들어, 박시니아 바이러스, 아데노바이러스 및 다른 바이러스); 바이러스(예를 들어, 바쿨로바이러스)에 감염된 곤충 세포; 효모 함유 효모 벡터와 같은 미생물; 또는 박테리오파아지, DNA, 플라스미드 DNA 또는 코스미드 DNA로 형질전환된 세균에 감염된 포유동물 세포 시스템을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 벡터의 발현 요소는 그 강도 및 및 특이성이 다양하다. 사용된 숙주-벡터시스템에 따라서, 다수의 적합한 전사 및 번역 요소 중 어느 하나가 사용될 수 있다.

[0632] DNA 단편을 벡터내로 삽입하기 위한 당업자에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 적절한 전사/번역 조절 신호 및 단백질 암호화 서열을 함유하는 키메라 유전자를 함유하는 발현 벡터를 제작할 수 있다. 이러한 방법은 시험관내 재조합 DNA 및 합성 기술 및 생체 내 재조합(유전적 재조합)을 포함한다. 단백질, 또는 이의 도메인, 유도체, 단편 또는 동족체를 암호화하는 핵산 서열의 발현은 제2 핵산 서열에 의해 조절될 수 있으므로, 이의 유전자 또는 단편은 재조합 DNA 분자(들)로 형질전환된 숙주 내에서 발현된다. 예를 들어, 단백질의 발현은 당업계의 공지된 임의의 프로모터/인핸서로 조절될 수 있다. 특정 구현예에서, 프로모터는 원하는 단백질에 대한 유전자에 대해 고유하지 않다. 사용될 수 있는 프로모터는 SV40 조기 프로모터(early promoter)(Benoist and Chambon (1981) *Nature 290*:304-310), 로우스 육종(Rous sarcoma) 바이러스의 3' 긴 말단 반복부(repeat)에 함유된 프로모터(Yamamoto *et al.* (1980) *Cell 22*:787-797), 헤르페스 티미딘 키나제 프로모터(Wagner *et al.* (1981) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78*:1441-1445), 메탈로티오네인 유전자의 조절 서열(Brinster *et al.* (1982) *Nature 296*:39-42); 원핵세포 발현 벡터, 예를 들어 β-락타마제 프로모터(Jay *et al.*, (1981) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78*:5543) 또는 *tac* 프로모터(DeBoer *et al.* (1983) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80*:21-25); 또한 "Useful Proteins from Recombinant Bacteria": in *Scientific American 242*:79-94 (1980) 참조; 노팔린 신테타제 프로모터를 함유하는 식물 발현 벡터(Herrara-Estrella *et al.*(1984) *Nature 303*:209-213) 또는 카울리플라워 모자익 바이러스(cauliflower mosaic virus) 35S RNA 프로모터(Garder *et al.* (1981) *Nucleic acids Res. 9*:2871), 및 광합성 효소 리불로즈 비스포스페이트 카복실라제의 프로모터(Herrera-Estrella *et al.*(1984) *Nature 310*:115-120); 효모 및 다른 진균으로부터의 프로모터 성분, 예를 들어 Gal4 프로모터, 알코올 디하이드로게나제 프로모터, 포스포글리세릴 키나제 프로모터, 알칼린 포스파타제 프로코너 및 조직 특이성을 나타내고 형질전환 동물에서 사용된 다음의 동물 전사 조절 영역: 췌장 소엽 세포내에서 활성인 엘라스타제 I 유전자 조절 영역(Swift *et al.*(1984) *Cell 38*:639-646; Ornitz *et al.*(1986) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50*:399-409; MacDonald (1987) *Hepatology 7*:425-515); 췌장 베타 세포내에서 활성인 인슐린 유전자 조절 역역(Hanahan *et al.*(1985) *Nature 315*:115-122), 림프구 세포내에서 활성인 면역글로불린 유전자 조절 영역(Grosschedl *et al.* (1984) *Cell 38*:647-658; Adams *et al.* (1985) *Nature 318*:533-538; Alexander *et al.* (1987) *Mol. Cell Biol. 7*:1436-1444), 고환, 유방, 림프구 및 비만 세포내에서 활성인 마우스 유방 종양 바이러스 조절 영역(Leder *et al.* (1986) *Cell 45*:485-495), 간에서 활성인 알부민 유전자 조절 영역(Pinckert *et al.* (1987) *Genes and Devel. 1*:268-276), 간에서 활성인 알파-페토단백질 유전자 조절 영역(Krumlauf *et al.* (1985) *Mol. Cell. Biol. 5*:1639-1648; Hammer *et al.* (1987) *Science 235*:53-58), 간에서 활성인 알파-1 안티트립신 유전자 조절 영역(Kelsey *et al.* (1987) *Genes 및 Devel. 1*:161-171), 골수 세포 내에서 활성인 베타 글로빈 유전자 조절 영역(Magram *et al.*, (1985) *Nature 315*:338-340; Kollias *et al.*

(1986) *Cell 46*:89-94), 뇌의 희소돌기아교세포내에서 활성인 마이엘린 염기성 단백질 유전자 조절 영역(Readhead *et al.* (1987) *Cell 48*:703-712), 골격근내에서 활성인 미오신 경쇄-2 유전자 조절 영역(Shani (1985), *Nature 314*:283-286), 및 시상하부의 성선자극세포내에서 활성인 성선자극세포성 방출 호르몬 유전자 조절 영역(Mason *et al.* (1986) *Science 234*:1372-1378)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0633] 특정 구현예에서, 원하는 단백질, 또는 이의 도메인, 단편, 유도체 또는 동족체, 하나 이상의 복제 오리진, 및 선택적으로 하나 이상의 선택성 마커(예를 들어, 항생제 저항성 유전자)를 암호화하는 핵산에 작동 가능하게 연결된 프로모터를 함유하는 벡터가 사용된다. 발현 시스템에 따라, 구체적인 개시 신호가 MTSP-1 서열의 효율적인 번역을 위해 필요하다. 이러한 신호는 ATG 개시 코돈 및 인접한 서열을 포함한다. 개시 코돈 및 MTSP-1 또는 이의 촉매적 활성 단편의 상부 서열이 적절한 발현 벡터내로 삽입되는 경우, 추가의 번역 조절 신호가 필요하지 않다. 암호화 서열, 또는 이의 일부 만이 삽입되는 경우, ATG 개시 코돈을 포함하는 외인성 전사 조절 신호가 제공되어야 한다. 또한, 개시 코돈은 정확한 리딩 프레임내에 있어서 전체 삽입물의 전사를 보증하여야 한다. 외인성 전사 성분 및 개시 코돈은 천연 및 합성 둘 다의, 다양한 기원일 수 있다. 발현 효율은 사용시 세포 시스템에 적절한 인핸서의 혼입에 의해 향상될 수 있다(Scharf *et al.* (1994) *Results Probl Cell Differ* 20:-62; Bittner *et al.* (1987) *Methods in Enzymol* 153:516-544).

[0634] 대장균(*E. coli*) 세포의 형질전환을 위한 예시적인 플라스미드 벡터는 예를 들어, pQE 발현 벡터(캘리포니아주 발렌시아가 소재의 Qiagen에서 이용 가능; 또한 시스템을 기술하는 Qiagen이 발표한 문헌 참조)를 포함한다. pQE 벡터는 파아지 T5 프로모터(대장균 RNA 폴리머라제에 의해 인식됨) 및 대장균에서 재조합 단백질의 엄격하게(tightly) 조절된, 높은 수준의 발현을 제공하기 위한 이중 lac 오퍼레이터 제어 모듈, 효율적인 번역을 위한 합성 리보소옴 결합 부위(RBS II), 6XHis 태그 암호화 서열, t_0 및 T1 전사 터미네이터, ColE1 복제 오리진, 및 암피실린 내성을 부여하기 위한 베타-락타마제 유전자를 갖는다. pQE 벡터는 재조합 단백질의 N- 또는 C-말단에서 6xHis 태그의 치환을 가능하도록 한다. 이러한 플라스미드는 모든 3개의 리딩 프레임에 대한 다수의 클로닝 부위를 제공하고 N-말단적으로 6xHis-태그된 단백질의 발현을 제공하는 pQE 32, pQE 30, 및 pQE 31을 포함한다. 대장균 세포를 형질전환시키기 위한 다른 예시적인 플라스미드 벡터는 예를 들어, pET 발현 벡터(참조: 미국 특허 제4,952,496호; 위스콘신주 매디슨 소재의 Novagen으로부터 이용 가능; 또한 당해 시스템을 기술하는 Novagen이 발표한 문헌 참조)를 포함한다. 이러한 플라스미드는 T7lac 프로모터, T7 터미네이터, 유도성 대장균 lac 오퍼레이터, 및 lac 리프레서 유전자를 함유하는 pET 11a; T7 프로모터, T7 터미네이터, 및 대장균 ompT 분비 신호를 함유하는 pET 12a-c; 및 His 컬럼을 사용한 정제시 사용하기 위한 His-태그™ 리더 서열 및 컬럼 위에서 정제 후 절단을 허용하는 트롬빈 절단 부위, T7-lac 프로모터 영역 및 T7 터미네이터를 함유하는 pET 15b 및 pET19b(Novagen, 위스콘신주 매디슨 소재)를 포함한다.

[0635] 전형적으로, 벡터는 플라스미드, 바이러스, 또는 생체 내 또는 시험관 내에서 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 발현에 사용되는, 당업계에 공지된 다른 것일 수 있다. 예를 들어, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 포유동물 세포, 예를 들어 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포에서 발현된다.

[0636] 아데노바이러스, 레트로바이러스 또는 박시니아 바이러스 벡터와 같은 바이러스 벡터가 사용될 수 있다. 일부 예에서, 벡터는 결핍성이거나 약독화된(attenuated) 레트로바이러스 또는 다른 바이러스 벡터이다(참조: 미국 특허 제4,980,286호). 예를 들어, 레트로바이러스 벡터가 사용될 수 있다(참조: Miller *et al.* (1993) *Meth. Enzymol.* 217: 581-599). 이러한 레트로바이러스 벡터는 변형되어 바이러스 게놈의 패키징 및 숙주 세포 DNA 내로의 통합에 필요하지 않은 레트로바이러스 서열은 결실된다. 일부 예에서, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산으로 무장된(armed) 바이러스는 이들의 복제를 가능하게 하고 표적 조직내에서 확산될 수 있다. 바이러스는 또한 용해성 바이러스 또는 비-용해성 바이러스일 수 있으며, 여기서 바이러스는 조직 특이적인 프로모터 하에서 선택적으로 복제된다. 바이러스가 복제되면, 바이러스 유전자와 MTSP-1 폴리펩티드의 공동 발현은 생체 내에서 바이러스의 확산을 용이하도록 한다.

[0637] **4. 발현**

[0638] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 생체 내 및 시험관 내 방법을 포함하는 당업자에게 공지된 임의의 방법으로 생산할 수 있다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 예를 들어, 투여 및 치료에 요구되는 단백질의 요구량 및 형태를 생산하기에 적합한 임의의 유기체 내에서 발현될 수 있다. 발현 숙주는 원핵 및 진핵 유기체, 예를 들어 대장균, 효모, 식물, 곤충 세포, 포유동물 세포, 예를 들어 인간 세포주 및 형질전환 동물을 포함한다. 발현 숙주는 이들의 단백질 생산 수준뿐만 아니라, 발현된 단백질 상에 존재하는 번역후 변형의 유형이 상이할 수 있다. 발현 숙주의 선택은 이러한 및 다른 인자, 예를 들어 조절 및 안전성 고려사항, 생산 비용 및 정제 필요성 및 방법을

기반으로 이루어질 수 있다. 당업자는 적절한 숙주 및 벡터를 선택할 수 있는 장비를 잘 갖추고 있다.

[0639] 많은 발현 벡터가 이용 가능하며 당업자에게 알려져 있고, 단백질의 발현에 사용할 수 있다. 발현 벡터의 선택은 숙주 발현 시스템의 선택에 영향받을 것이다. 일반적으로, 발현 벡터는 전사 프로모터 및 선택적으로 인핸서, 번역 신호 및 전사 및 번역 종결 신호를 포함할 수 있다. 안정한 형질전환에 사용되는 발현 벡터는 전형적으로 형질전환된 세포의 선택 및 유지를 가능하도록 하는 선택성 마커를 갖는다. 일부 경우에, 복제 오리진을 사용하여 벡터의 카피 수를 증폭시킬 수 있다.

[0640] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 또한 단백질 융합체로서 이용하거나 발현시킬 수 있다. 예를 들어, 효소 융합체를 생성시켜 효소에 추가의 기능을 첨가할 수 있다. 효소 융합 단백질의 예는 신호 서열, 국재화를 위한 것과 같은 태그, 예컨대 his_6 태그 또는 myc 태그, 또는 정제용 태그, 예를 들어 GST 융합체, 및 단백질 분비 및/또는 막 결합을 유도하는 서열을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0641] 예를 들어, 본원에 기술된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 1-4, 11-13 및 21-59 중 어느 하나에 제시된 프로테아제 도메인을 암호화하는 핵산 분자 또는 서열번호 1-4, 11-13 및 21-59 중 어느 하나에 제시된 서열에 대해 적어도 65%, 70%, 75%, 80%, 84%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 나타내는 아미노산의 서열의 발현에 의해 생성된 것이다.

[0642] 재조합 단백질의 장기간의, 고-수율 생산을 위해, 안정한 발현이 요구된다. 예를 들어, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 안정하게 발현하는 세포주를 바이러스 복제 오리진 또는 내인성 발현 성분 및 선택성 마커 유전자를 함유하는 발현 벡터를 사용하여 형질전환시킬 수 있다. 벡터의 도입 후, 세포는 선택적 배지로 전환(stitching)되기 전에 농축 배지에서 1 내지 2일 동안 성장될 수 있다. 선택 마커의 목적은 선택을 위한 저항성을 부여하는 것이며, 이의 존재는 도입된 서열을 성공적으로 발현하는 세포의 성장 및 회수를 가능하도록 한다. 안정하게 형질전환된 세포의 저항성 세포는 세포 유형에 적절한 조직 배양 기술을 사용하여 증식시킬 수 있다.

[0643] 임의의 수의 선택 시스템을 사용하여 형질전환된 세포주를 회수할 수 있다. 이는 단순포진 바이러스 티미딘 키나제(Wigler *et al.*, (1977) *Cell* 11:223-232) 및 아데닌 포스포리보실트랜스퍼라제(Lowy I *et al.* (1980) *Cell* 22:817-23) 유전자를 포함하나 이에 한정되지 않으며, 이는 TK- 또는 APRT- 세포 각각에서 사용될 수 있다. 또한, 항대사산물, 항생제 또는 제초제 저항성을 선택을 위한 기준으로 사용할 수 있다. 예를 들어, 메토트렉세이트에 대한 저항성을 부여하는 DHFR(Wigler M *et al.* (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci*, 77:3567-70); 아미노글리코시드 네오마이신 및 G-418에 대해 저항성을 부여하는 npt(Colbere-Garapin F *et al.* (1981) *J. Mol. Biol.*, 150:1-14); 및 클로르설푸론 및 포스피노트리신 아세틸트랜스퍼라제 각각에 대해 저항성을 부여하는 als 또는 pat를 사용할 수 있다. 추가의 선택가능한 유전자, 예를 들어 세포가 트립토판 대신에 인돌을 이용하도록 하는 trpB 또는 세포가 히스티딘 대신에 히스티놀을 이용하도록 하는 hisD이 기술되어 있다(Hartman SC and RC Mulligan (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci,* 85:8047-8051). 안토시아닌, 베타 글루코로니다제 및 이의 기질, GUS, 및 루시퍼라제와 같으나 이에 한정되지 않는 눈에 보이는 마커는 또한 형질전환체를 확인하고, 특정 벡터 시스템에 기여할 수 있는 일시적 또는 안정한 단백질 발현의 양을 정량화하는데 사용될 수 있다(Rhodes CA *et al.* (1995) 방법 *Mol. Biol.* 55:121-131).

[0644] MTSP-1 폴리펩티드의 존재 및 발현이 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 기능성 폴리펩티드의 검출은 적절한 조건하에서 하이알루로니다제 효소 활성을 위해 조건화된 배지를 시험함으로써 측정할 수 있다. 발현된 단백질의 용해도 및 활성을 평가하기 위한 예시적인 검정이 본원에 제공된다.

[0645] **a. 원핵 세포**

[0646] 원핵세포, 특히, 대장균은 다량의 단백질을 생산하기 위한 시스템을 제공한다. 대장균의 형질전환은 당업자에게 잘 공지된 단순하고 신속한 기술이다. 대장균에 대한 발현 벡터는 유도성 프로모터를 함유할 수 있으며, 이러한 프로모터는 높은 수준의 단백질 발현을 유도하고, 숙주 세포에 대해 일부 독성을 나타내는 단백질을 발현하는데 유용하다. 유도성 프로모터의 예는 lac 프로모터, trp 프로모터, 하이브리드 tac 프로모터, T7 및 SP6 RNA 프로모터 및 온도 조절된 λPL 프로모터를 포함한다.

[0647] 본원에 제공되는 임의의 것과 같은 단백질은 대장균의 세포질 환경에서 발현될 수 있다. 세포질은 환원 환경(reducing environment)이며, 일부 분자의 경우, 이는 불용성 혼입체(inclusion body)의 형성을 야기할 수 있다. 환원제, 예를 들어, 디티오트레오톨 및 β-머캅토에탄올 및 변성제, 예를 들어, 구아니딘-HCl 및 우레라를 사용하여 단백질을 재용해시킬 수 있다. 대안적인 시도는 산화 환경 및 차페로닌-유사 및 디설파이드 이소머라제를 제공하는 세균의 세포질 공간내 단백질의 발현이며, 가용성 단백질의 생산을 초래할 수 있다. 전형적으로,

세포질로 단백질을 유도하는 리더 서열은 발현된 단백질에 융합된다. 이후에, 리더는 세포질내에서 신호 펩타다제에 의해 제거된다. 세포질-표적화 리더 서열의 예는 펙테이트 리아제 유전자로부터의 pelB 리더 및 알칼린 포스파타제 유전자로부터 유래된 리더를 포함한다. 일부 경우에, 세포질 발현은 발현된 단백질의 배양 배지로의 유출을 허용한다. 단백질의 분비는 배양 상청액으로부터 신속하고 단순한 정제를 가능하도록 한다. 분비되지 않는 단백질은 세포질로부터 삼투압 분해에 의해 수득할 수 있다. 세포질 발현과 유사하게, 일부 경우에 단백질은 불용성이 될 수 있으며, 세제 및 환원제를 사용하여 가용화 및 재폴딩을 가능하도록 할 수 있다. 유도 및 성장 온도는 또한 발현 수준 및 가용성에 영향을 미칠 수 있으며, 전형적으로 25℃ 내지 37℃의 온도가 사용된다. 전형적으로, 세균은 아글리코실화된 단백질을 생산한다. 따라서, 단백질이 기능을 위한 글리코실화를 필요로하는 경우, 글리코실화를 숙주 세포로부터 정제 후 시험관에 첨가할 수 있다.

[0648] **b. 효모 세포**

[0649] 효모, 예를 들어 사카로마이세스 세레비지아에(*Saccharomyces cerevisae*), 스키조사카로마이세스 폼베(*Schizosaccharomyces pombe*), 야로위아 리폴리티카(*Yarrowia lipolytica*), 클루이베로마이세스 락티스(*Kluyveromyces lactis*) 및 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*)는 본원에 기술된 임의의 것과 같이, 단백질의 생산에 사용될 수 있는 잘 공지된 효모 발현 숙주이다. 효모는 에피솜에서 복제하는 벡터로 또는 동종 재조합에 의한 안정한 염색체내 통합에 의해 형질전환될 수 있다. 전형적으로, 유도성 프로모터가 유전자 발현을 조절하기 위해 사용된다. 이러한 프로모터의 예는 GAL1, GAL7 및 GAL5 및 메탈로티오네인 프로모터, 예를 들어, CUP1, AOX1 또는 다른 피키아(*Pichia*) 또는 다른 효소 프로모터를 포함한다. 발현 벡터는 흔히 형질전환된 DNA의 선택 및 유지를 위한 선택성 마커, 예를 들어, LEU2, TRP1, HIS3 및 URA3을 포함한다. 효모내에서 발현된 단백질은 흔히 가용성이다. 차페론, 예를 들어, BiP와 단백질 디설파이드 이소머라제의 공동-발현은 발현 수준 및 가용성을 개선시킬 수 있다. 또한, 효모 내에서 발현된 단백질은 분비 신호 펩티드 융합체, 예를 들어 사카로마이세스 세레비지아에로부터의 효모 메이팅 유형 알파-인자 분비 신호(yeast mating type alpha-factor secretion signal) 및 효모 세포 표면 단백질, 예를 들어 Aga2p 메이팅 부착 수용체 또는 아륵술라 아데니니보란스(*Arxula adeninivorans*) 글루코아밀라제를 사용하여 분비에 대해 유도될 수 있다. 프로테아제 절단 부위, 예를 들어 Kex-2 프로테아제는 이들이 분비 경로를 나타내는 한, 발현된 폴리펩티드로부터 융합된 서열을 제거하기 위해 처리될 수 있다. 효모는 또한 Asn-X-Ser/Thr 모티프에서 글리코실화될 수 있다.

[0650] **c. 곤충 및 곤충 세포**

[0651] 특히 바쿨로바이러스 발현을 사용하는 곤충 세포는 폴리펩티드, 예를 들어, MTSP-1 폴리펩티드를 발현시키는데 유용하다. 곤충 세포는 고 수준의 단백질을 발현하며 보다 고등의 진핵세포에 의해 사용되는 대부분의 번역후 변형을 할 수 있다. 바쿨로바이러스는 안전성을 개선시키고 진핵세포 발현의 조절 우려를 감소시킨다. 대표적인 발현 벡터는 고 수준 발현을 위한 프로모터, 예를 들어, 바쿨로바이러스의 포리헤드린 프로모터를 사용한다. 일반적으로 사용되는 바쿨로바이러스 시스템은 바쿨로바이러스, 예를 들어 오토그라파 칼리포니카 핵 폴리헤드로시스 바이러스(Autographa californica nuclear polyhedrosis virus: AcNPV) 및 봄빅스 모리 핵 폴리헤드로시스 바이러스(bombyx mori nuclear polyhedrosis virus: BmNPV) 및 곤충 세포주, 예를 들어 스포도프테라 프루기페르다(Spodoptera frugiperda), 프세루달레티아 우니푼크타(Pseudaletia unipuncta)(A7S) 및 다나우스 플렉시푸스(Danaus plexippus)(DpN1)로터 유래된 Sf9를 포함한다. 고 수준 발현을 위해, 발현될 분자의 뉴클레오티드 서열은 바이러스의 폴리헤드린 개시 코돈의 바로 하부에 융합된다. 포유동물 분비 신호는 곤충 세포 내에서 정밀하게 처리되며 발현된 단백질을 배양 배지 내로 분비하는데 사용될 수 있다. 또한, 세포주 슈달레티아 우니푼크타(Pseudaletia unipuncta)(A7S) 및 다나우스 플렉시푸스(Danaus plexippus)(DpN1)는 포유동물 세포 시스템과 유사한 글리코실화 패턴을 갖는 단백질을 생산한다. 예시적인 곤충 세포는 "포유동물화된(mammalianized)" 바쿨로바이러스 발현 벡터를 갖는 것 및 효소 FT3을 결여한 것을 포함하는, 면역원성을 감소시키도록 변형된 것이다.

[0652] 곤충 세포에서 대안적인 발현 시스템은 안정하게 형질전환된 세포의 사용이다. 세포주, 예를 들어, Schnieder 2(S2) 및 Kc 세포(드로소필라 멜라노가스터(Drosophila melanogaster)) 및 C7 세포(아에데스 알보픽투스(Aedes albopictus))를 발현에 사용할 수 있다. 드로소필라 멜라로티오네인 프로모터를 사용하여 카드뮴 또는 구리를 사용한 중금속 유도의 존재하에서 고 수준의 발현을 유도할 수 있다. 발현 벡터는 전형적으로 선택성 마커, 예를 들어 네오마이신 및 하이드로마이신의 사용에 의해 유지된다.

[0653] **d. 포유동물 발현**

[0654] 포유동물 발현 시스템을 사용하여 MTSP-1 폴리펩티드를 포함하는 단백질을 발현시킬 수 있다. 발현 구조물은 바

이러스 감염, 예를 들어, 아데노바이러스에 의해 또는 직접적인 DNA 전달, 예를 들어, 리포좀, 인산칼슘, DEAE-덱스트란에 의해 및 물리적 수단, 예를 들어, 전기천공 및 미세주입에 의해 포유동물 세포로 형질감염시킬 수 있다. 포유동물 세포용 발현 벡터는 전형적으로 mRNA 캡 부위(cap site), TATA 박스, 번역 개시 서열(코작 컨센수스 서열) 및 폴리아데닐화 성분을 포함한다. IRES 성분을 또한 첨가하여 다른 유전자, 예를 들어, 선택성 마커와의 비시스트론성 발현(bicistronic expression)을 허용할 수 있다. 이러한 벡터는 흔히 고-수준 발현을 위한 전사 프로모터-인핸서, 예를 들어, SV40 프로모터-인핸서, 인간 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터 및 로우스 육종 바이러스(RSV)의 긴 말단 반복부를 포함한다. 이러한 프로모터-인핸서는 많은 세포 유형에서 활성이다. 조직 및 세포-유형 프로모터 및 인핸서 영역을 또한 발현에 사용할 수 있다. 예시적인 프로모터/인핸서 영역은 엘라스타제 I, 인슐린, 면역글로불린, 마우스 유방 종양 바이러스, 알부민, 알파 페토단백질, 알파 1 안티트립신, 베타 글로빈, 미엘린 염기성 단백질, 미오신 경쇄 3, 및 고나도트로핀 방출 호르몬 유전자 제어와 같은 유전자로부터의 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 선택성 마커를 사용하여 발현 구조물을 갖는 세포를 선택하고 유지시킬 수 있다. 선택성 마커 유전자의 예는 하이그로마이신 B 포스포트랜스퍼라제, 아데노신 데아미나제, 크산틴-구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라제, 아미노글리코시드 포스포트랜스퍼라제, 디하이드로폴레이트 리덕타제(DHFR) 및 티미딘 키나제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 발현은 메토트렉세이트의 존재하에 수행하여 DHFR 유전자를 발현하는 것 만을 선택할 수 있다. TCR-ζ 및 $Fc_{\varepsilon}RI$-γ과 같은 세포 표면 신호 전달 분자와의 융합체는 세포 표면에서 활성 상태인 단백질의 발현을 지시할 수 있다.

[0655] 많은 세포주가 마우스, 랫트, 인간, 원숭이, 닭 및 햄스터 세포를 포함하는 포유동물 발현을 위해 이용 가능하다. 예시적인 세포주는 CHO, Balb/3T3, HeLa, MT2, 마우스 NSO(비분비성) 및 다른 골수종 세포주, 하이브리도마 및 헤테로하이브리도마 세포주, 림프구, 섬유아세포, Sp2/0, COS, NIH3T3, HEK293, 293S, 2B8, 및 HKB 세포를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 세포주는 또한 세포 배양 배지로부터 분비된 단백질의 정제가 용이하도록 하는 혈청을 함유하지 않는 배지에 적응하도록 이용 가능하다. 예는 CHO-S 세포(캘리포니아주 칼스바드 소재의 Invitrogen, 제품 번호 11619-012) 및 혈청을 포함하지 않는 EBNA-1 세포주(Pham *et al.* (2003) *Biotechnol. Bioeng. 84*:332-42.)를 포함한다. 최대의 발현을 위해 최적화된 특수 배지에서 성장하도록 적응된 세포주가 또한 이용 가능하다. 예를 들어, DG44 CHO 세포를 적응시켜 화학적으로 정의된, 동물 생성물을 포함하지 않는 배지의 현탁 배양물에서 성장시킨다.

[0656] **e. 식물**

[0657] 형질전환 식물 세포 및 식물을 사용하여 본원에 기술된 임의의 것과 같은 단백질을 발현시킬 수 있다. 발현 구조물은 전형적으로 직접적인 DNA 전달, 예를 들어, 입자총법(microprojectile bombardment) 및 원형질체내로 PEG-매개성 전달, 및 아그로박테리움-매개성 형질전환으로 식물에 형질감염된다. 발현 벡터는 프로모터 및 인핸서 서열, 전사 종결 성분 및 번역 제어 성분을 포함할 수 이다. 발현 벡터 및 형질전환 기술은 일반적으로 쌍자엽 숙주, 예를 들어, 아라비돕시스(*Arabidopsis*) 및 담배, 및 단자엽 숙주, 예를 들어, 옥수수 및 벼 사이에서 나누어진다. 발현에 사용된 식물 프로모터의 예는 콜리플라워 모자익 바이러스(cauliflower mosaic virus) 프로모터, 노팔린 신타제 프로모터, 리보스 비포스페이트 카복실라제 프로모터 및 유비퀴틴 및 UBQ3 프로모터를 포함한다. 선택성 마커, 예를 들어, 하이그로마이신, 포스포만노즈 이소머라제 및 네오마이신 포스포트랜스퍼라제가 형질전환된 세포의 선택 및 유지를 용이하게 하기 위해 흔히 사용된다. 형질전환된 식물 세포는 세포, 응집체(캘러스 조직(callus tissue))로서 배양물에 유지되거나 전체 식물로 재생될 수 있다. 형질전환된 식물 세포는 또한 히알알루로니다제 폴리펩티드를 생산하도록 조작된 조류를 포함할 수 있다. 식물은 포유동물 세포보다 상이한 글리코실화 패턴을 가지므로, 이는 이러한 숙주내에서 생산된 단백질의 선택에 영향을 미칠 수 있다.

[0658] **5. 정제**

[0659] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 서열로 형질전환된 숙주 세포는 세포 배양물로부터 암호화된 단백질의 발현 및 회수에 적합한 조건하에서 배양할 수 있다. 재조합 세포에 의해 생산된 단백질은 일반적으로 분비되도록 설계되지만, 사용되는 서열 및/또는 벡터에 따라 세포 내로 함유될 수 있다. 당업자에게 이해되는 바와 같이, MTSP-1을 암호화하는 핵산을 함유하는 발현 벡터는 원핵 또는 진핵 세포 막을 통해 MTSP-1의 직접적인 분비를 용이하게 하는 신호 서열로 설계될 수 있다.

[0660] 따라서, 숙주 세포로부터 폴리펩티드의 정제 방법은 선택된 숙주 세포 및 발현 시스템에 의존한다. 분비된 분자의 경우, 단백질은 일반적으로 세포를 제거한 후 배양 배지로부터 정제된다. 세포내 발현을 위해, 세포를 용해하고 단백질을 추출물로부터 정제한다. 형질전환 유기체, 예를 들어, 형질전환 식물 및 동물을 발현을 위해 사용하는 경우, 조직 또는 기간을 출발 물질로서 사용하여 용해된 세포 추출물을 제조할 수 있다. 또한, 형질전환

동물 생산은 우유 또는 난황 속에서 폴리펩티드의 생산을 포함하며, 이는 수집될 수 있거나, 필요한 경우, 단백질을 추출하고 당업계에서 표준 방법을 사용하여 정제할 수 있다.

[0661] 단백질, 예를 들어, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 SDS-PAGE, 크기 분획화 및 크기 배제 크로마토그래피, 황산암모늄 침전 및 이온성 교환 크로마토그래피, 예를 들어, 음이온 교환을 포함하지만 이에 한정되지 않는 당업계에 공지된 표준 단백질 정제 기술을 사용하여 정제할 수 있다. 친화성 정제 기술을 또한 사용하여 제제의 효능 및 순도를 개선시킬 수 있다. 예를 들어, MTSP-1 단백질에 결합하는 항체, 수용체 및 다른 분자를 친화성 정제에 사용할 수 있다.

[0662] 발현 구조물을 또한 조작하여 친화성 태그, 예를 들어, 작은 유비퀴틴-유사 개질인자(Small Ubiquitin-like Modifier: SUMO) 태그, myc 에피토프, GST 융합체 또는 His_6 및 SUMO 또는 myc 항체로 정제된 친화성, 글루타티온 수지 및 Ni-수지 각각을 단백질에 첨가할 수 있다. 이러한 태그는 본원의 어딘가에 기술된 MTSP-1을 암호화하는 뉴클레오티드 서열에 결합시킬 수 있으며, 이는 가용성 단백질의 정제를 용이하게 할 수 있다. 예를 들어, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 단백질 정제를 용이하게 하기 위하여 첨가된 하나 이상의 추가의 폴리펩티드 도메인을 갖는 재조합 단백질로서 발현될 수 있다. 이러한 정제 촉진 도메인은 금속 킬레이팅 펩티드, 예를 들어, 고정된 금속에서 정제를 허용하는 히스톤-트립토판 분자, 고정된 면역글로불린에서 정제를 허용하는 단백질 A 도메인 및 FLAGS 연장/친화성 정제 시스템에서 이용된 도메인(워싱톤주 시애틀 소재의 Immunex Corp.)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 정제 도메인과 발현된 MTSP-1 폴리펩티드 사이의 절단가능한 링커 서열, 예를 들어, 인자 XA 또는 엔테로키나제(캘리포니아주 샌 디에고 소재의 Invitrogen)가 정제를 용이하게 하는데 유용하다. 하나의 이러한 발현 벡터는 엔테로키나제 절단 부위 내 및 상에서 MTSP-1 폴리펩티드를 함유하는 융합 단백질의 발현을 제공한다. 작은 유비퀴틴-유사 개질인자(SUMO) 태그는 IMIAC(고정된 금속 이온 친화성 크로마토그래피)를 용이하게 하지만, 엔테로키나제 절단 부위는 융합 단백질로부터 폴리펩티드를 정제하기 위한 수단을 제공한다.

[0663] 순도는 겔 전기영동, 또는 오르토고날(orthogenal) HPLC 방법, 염색 및 분광광도법적 기술을 포함하는 당업계에 공지된 임의의 방법으로 평가할 수 있다. 발현되고 정제된 단백질은 당업자에게 공지된 임의의 검정 또는 방법, 예를 들어, 섹션 5에 기술된 임의의 것을 사용하여 분석할 수 있다. 이는 단백질의 물리적 및/또는 기능적 특성을 기반으로 하는 검정, 예를 들어, 겔 전기영동, 면역검정 및 MTSP-1 활성의 검정을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0664] **6. 추가의 변형**

[0665] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 약력학적 및 약리학적 특성을 개선 또는 변경시키기 위해 변형될 수 있다. 특히, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 PEG 모이어티 또는 덱스트란 또는 시알릴화와 같은 중합체에 접합되어 혈청 및 유리체액을 포함하는 다른 체액에서 반감기를 증가시킬 수 있다.

[0666] **a. 페길화**

[0667] 폴리에틸렌 글리콜(PEG)은 생접합성이고, 무독성이며 전형적으로 비면역원성인 수용성 중합체이므로, 생물물질, 생명공학 및 의약에서 주로 사용된다(Zhao and Harris, *ACS Symposium Series* 680: 458-72, 1997). 약물 전달의 분야에서, PEG 유도체는 면역원성, 단백질 분해 및 신장 제거율을 감소시켜 혈청 반감기를 증가시키고 용해도를 증가시키기 위해, 단백질에 대한 공유성 부착(즉, "페길화")에 널리 사용되어 왔다(Zalipsky (1995) *Adv. Drug Del. Rev.* 16:157-82). 유사하게는, PEG는 저 분자량의, 비교적 소수성인 약물에 부착되어 용해도를 향상시키고, 독성을 감소시키며, 생물분포를 변경시킨다. 전형적으로, 페길화된 약물은 용액으로서 주사된다.

[0668] 분해 가능한 가용성 약물 담체의 설계에 사용되는 많은 동일한 화학 물질의 대부분이 분해 가능한 겔의 설계에도 사용될 수 있으므로, 관련되는 응용은 약물 전달에 사용하기 위한 가교결합된 분해 가능한 PEG 네트워크 또는 제형의 합성이다(Sawhney *et al.* (1993) *Macromolecules* 26: 581-87). 또한, 2개의 상보성 중합체의 용액을 혼합함으로써 고분자 간 복합체가 형성될 수 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 복합체는 일반적으로 정전기 상호작용(다가음이온-다가양이온) 및/또는 관련 중합체 간의 수소 결합(다중산-다중염기) 및/또는 수성 환경에서 중합체 간의 소수성 상호작용에 의해 안정화된다(Krupers *et al.* (1996) *Eur. Polym J.* 32:785-790). 예를 들어, 적절한 조건하에서 폴리아크릴산(PAAc) 및 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)의 혼합 용액은 대부분 수소 결합을 기반으로 복합체의 형성을 야기한다. 생리학적 조건에서 이러한 복합체의 해리는 유리 약물의 전달에 사용되어 왔다(즉, 비-페길화). 또한, 상보성 중합체의 복합체는 단독중합체 및 공중합체로부터 형성되었다.

[0669] 페길화를 위한 수많은 시약이 치료적 단백질을 위한 PEG 모이어티로 알려져 있다. 시약 및 PEG 모이어티는 상업

적으로 이용 가능하다. 이러한 시약은 폴리펩티드와 N-하이드록시석신이미딜(NHS) 활성화된 PEG, 석신이미딜 mPEG, $mPEG_2$-N-하이드록시석신이미드, mPEG 석신이미딜 알파-메틸부타노에이트, mPEG 석신이미딜 프로피오네이트, mPEG 석신이미딜 부타노에이트, mPEG 카복시메틸 3-하이드록시부탄산 석신이미딜 에스테르, 동종이작용성 PEG-석신이미딜 프로피오네이트, 동종이작용성 PEG 프로피온알데하이드, 동종이작용성 PEG 부티르알데하이드, PEG 말레이미드, PEG 하이드라지드, p-니트로페닐-카보네이트 PEG, mPEG-벤조트리아졸 카보네이트, 프로피온알데하이드 PEG, mPEG 부티르알데하이드, 분지된 $mPEG_2$ 부티르알데하이드, mPEG 아세틸, mPEG 피페리돈, mPEG 메틸케톤, mPEG "링커가 없는(linkerless)" 말레이미드, mPEG 비닐 설폰, mPEG 티올, mPEG 오르토피리딜티오에스테르, mPEG 오르토피리딜 디설파이드, Fmoc-PEG-NHS, Boc-PEG-NHS, 비닐설폰 PEG-NHS, 아크릴레이트 PEG-NHS, 플루오레세인 PEG-NHS, 및 바이오틴 PEG-NHS의 반응물을 포함하나 이에 한정되지 않는다(예를 들어, Monfardini *et al.*(1995) *Bioconjugate Chem.* 6:62-69; Veronese *et al.* (1997) *J. Bioactive Compatible Polymers* 12:197-207; U.S. 5,672,662; U.S. 5,932,462; U.S. 6,495,659; U.S. 6,737,505; U.S. 4,002,531; U.S. 4,179,337; U.S. 5,122,614; U.S. 5,324,844; U.S. 5,446,090; U.S. 5,612,460; U.S. 5,643,575; U.S. 5,766,581; U.S. 5,795,569; U.S. 5,808,096; U.S. 5,900,461; U.S. 5,919,455; U.S. 5,985,263; U.S. 5,990,237; U.S. 6,113,906; U.S. 6,214,966; U.S. 6,258,351; U.S. 6,340,742; U.S. 6,413,507; U.S. 6,420,339; U.S. 6,437,025; U.S. 6,448,369; U.S. 6,461,802; U.S. 6,828,401; U.S. 6,858,736; U.S. 2001/0021763; U.S. 2001/0044526; U.S. 2001/0046481; U.S. 2002/0052430; U.S. 2002/0072573; U.S. 2002/0156047; U.S. 2003/0114647; U.S. 2003/0143596; U.S. 2003/0158333; U.S. 2003/0220447; U.S. 2004/0013637; US 2004/0235734; WO 05/00360; U.S. 2005/0114037; U.S. 2005/0171328; U.S. 2005/0209416; EP 01064951; EP 0822199; WO 00176640; WO 00/02017; WO 02/49673; WO 94/28024; 및 WO 01/87925 참조).

[0670] 하나의 예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 분자량이 약 3 kD 내지 약 50 kD, 및 전형적으로 약 5 kD 내지 약 30 kD의 범위이다. 약물에 대한 PEG의 공유결합성 부착("페길화"로 공지됨)은 공지된 화학적 합성 기술로 달성할 수 있다. 예를 들어, 단백질의 페길화는 NHS-활성화된 PEG를 단백질과 적합한 반응 조건하에서 반응시켜 달성할 수 있다.

[0671] 페길화에 대해 다수의 반응이 기술되어 있지만, 가장 일반적으로 적용 가능한 반응은 방향성을 부여하고, 온화한 반응 조건을 사용하며, 독성 촉매 또는 부-생성물을 제거하기 위해 광범위한 하류 프로세싱을 필요로 하지 않는다. 예를 들어, 모노메톡시 PEG(mPEG)는 단지 하나의 반응성 말단 하이드록실을 가지므로, 이의 사용은 생성된 PEG-단백질 생성물 혼합물의 이질성 중 일부를 제한한다. 말단 메톡시 그룹과 반대인 중합체 말단에서 하이드록실 그룹의 활성화는 일반적으로 효율적인 단백질 PEG화를 달성하기 위해 필요하며, 유도체화된 PEG를 친핵성 공격에 보다 민감하게 만드는 것을 목표로 한다. 공격성 친핵체는 일반적으로 라이실 잔기의 엡실론-아미노 그룹이지만, 국소 조건이 유리한 경우 다른 아민(예를 들어, N-말단 알파-아민 또는 히스티딘의 고리 아민)도 반응할 수 있다. 단일의 라이신 또는 시스테인을 함유하는 단백질에서 보다 직접적인 부착이 가능하다. 후자의 잔기는 티올-특이적 변형을 위해 PEG-말레이미드에 의해 표적화될 수 있다. 대안적으로, PEG 하이드라지드는 과요오드산 산화 하이알루로난-분해 효소와 반응하여 $NaCNBH_3$의 존재하에 환원될 수 있다. 보다 구체적으로, 페길화된 CMP 당은 적절한 글리코실-트랜스퍼라제의 존재하에서 하이알루로난-분해 효소화 반응할 수 있다. 하나의 기술은 다수의 중합체 분자가 해당 폴리펩티드에 결합되는 "페길화" 기술이다. 이러한 기술을 사용하는 경우, 면역계는 항체의 형성에 관여하는 폴리펩티드의 표면의 에피토프를 인식하는데 어려움을 겪어 면역 반응을 감소시킨다. 인체의 순환계에 직접 도입되어 특정 생리학적 효과(즉, 약제)를 제공하는 폴리펩티드의 경우, 대표적인 잠재적 면역 반응은 IgG 및/또는 IgM 반응이지만, 호흡계를 통해 흡입된 폴리펩티드(즉, 산업적 폴리펩티드)는 잠재적으로 IgE 반응(즉, 알레르기 반응)을 유발할 수 있다. 감소된 면역 반응을 설명하는 이론 중 하나는 중합체 분자(들)가 항체 형성을 야기하는 면역 반응에 관여하는 폴리펩티드의 표면상의 에피토프(들)를 차폐한다는 것이다. 또 다른 이론 또는 적어도 부분적인 요인은 접합체가 무거울 수록 면역 반응이 더 감소한다는 것이다.

[0672] 전형적으로, 페길화된 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 제조하기 위하여, PEG 모이어티는 공유결합성 부착에 의해 폴리펩티드에 접합된다. 페길화를 위한 기술은 구체적인 링커 및 결합 화학(예를 들어, Harris (2002) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 54:459-476), 다수의 PEG 모이어티의 단일 접합 부위에 대한 부착(예를 들어, 분지된 PEG의 사용을 통해, 예를 들어, Veronese *et al.* (2002) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12:177-180 참조), 부위-특이적 페길화 및/또는 모노-페길화(예를 들어, Chapman *et al.* (1999) *Nature Biotech.* 17:780-783 참조), 및 부위-지정 효소적 페길화(예를 들어, Sato (2002), *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 54:487-504 참조)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 당업계에 기술된 방법 및 기술은 단일 단백질 분자에 부착된 1, 2, 3, 4, 5, 6,

7, 8, 9, 10 또는 10개 이상의 PEG 또는 PEG 유도체를 가진 단백질을 생산할 수 있다(예를 들어, 미국특허 공보 제2006/0104968호).

[0673] **b. 융합 단백질**

[0674] 다른 모이어티에 대한 치료학적 단백질의 융합, 예컨대 페길화, 알부민, 표적화 모이어티, 예컨대 항체 및 이의 항원 결합 단편, 면역글로불린에 대한 접합, fc 융합, 알부민(HSA)과의 융합, XTEN 융합 단백질, 글리코실화 패턴의 변형은 잘 알려져 있다(치료학적 단백질의 약력학적 특성을 개선시키기 위한 다양한 융합 단백질의 고찰에 관한 Strohl (2015) *BioDrugs* 29:215-239 참조). 치료제의 약리학적 특성을 개선시키기 위한 임의의 이러한 공지된 양식은 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드에 적용될 수 있다.

[0675] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 및 하나 이상의 다른 폴리펩티드를 함유하는 융합 단백질이 또한 제공된다. 적합한 경로에 의해 투여하기 위해 제형화된 이러한 융합 단백질을 함유하는 약학 조성물이 제공된다. 융합 단백질은 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 및 다른 폴리펩티드, 예컨대 항체 또는 이의 단편, 성장 인자, 수용체, 리간드 및 프로테아제의 정제를 용이하게 하고, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 표적 세포 또는 조직으로 유도함으로써 MTSP-1 폴리펩티드의 약동학적 특성을 변경시키고/시키거나 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 발현 또는 분비를 증가시키기 위한 목적을 위한 다른 이러한 제제를 임의의 순서로 연결시킴으로써 형성된다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 융합 단백질내에서, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 MTSP-1 폴리펩티드의 전부 또는 이의 촉매적 활성 부분에 상응할 수 있다. 일부 구현예에서, MTSP-1 폴리펩티드 또는 이의 촉매적 활성 부분은 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드이다. 본원에 제공되는 융합 단백질은 보체 단백질 C3에 대해 실질적으로 모든 이들의 특이성 및/또는 선택성을 보유한다. 일반적으로, MTSP-1 융합 폴리펩티드는 비-융합 MTSP-1 폴리펩티드와 비교하여 적어도 약 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% 또는 95% 기질 특이성 및/또는 선택성, 예를 들어 비-융합 MTSP-1 폴리펩티드와 비교하여 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 기질 특이성을 보유한다.

[0676] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 및 다른 폴리펩티드의 연결은 직접적으로 또는 다른 링커를 통해 간접적으로 수행될 수 있다. 하나의 예에서, 연결은 화학적 연결, 예컨대 이종이작용성 제제 또는 티올 연결 또는 다른 이러한 연결에 의할 수 있다. 다른 폴리펩티드에 대한 MTSP-1 폴리펩티드의 융합은 MTSP-1 폴리펩티드의 N- 또는 C- 말단에 대해서 일 수 있다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드와의 융합 단백질에서 사용될 수 있는 폴리펩티드의 비-제한적 예는 예를 들어, GST(글루타티온 S-트랜스퍼라제) 폴리펩티드, 면역글로불린 G로부터의 Fc 도메인, 또는 이종 신호 서열을 포함한다. 융합 단백질은 추가의 구성성분, 예를 들어, 세포에 의한 단백질의 흡수시 보조하는 대장균 말토즈 결합 단백질 (MBP)을 함유할 수 있다(국제특허 공보 제WO 01/32711호 참조).

[0677] MTSP-1 폴리펩티드 융합 단백질은 표준 기술에 의해 생산할 수 있다. 예를 들어, 상이한 폴리펩티드 서열을 암호화하는 DNA 단편은 예를 들어, 적절한 말단을 제공하기 위해 결찰, 제한효소 소화를 위해 평활-말단화된(blunt-ended) 또는 스태거-말단화된 말단(stagger-ended terminus)을 사용하고, 바람직하지 않은 접합 및 효소적 결찰을 피하기 위해 적절히 알칼리성 포스파타아제 처리로 하여 부착 말단(cohesive end)을 끼워넣음으로써 통상의 기술에 따라 프레임 내에서 함께 결찰될 수 있다. 다른 구현예에서, 융합 유전자는 자동화된 DNA 합성기를 포함하는 통상의 기술로 합성할 수 있다. 대안적으로, 유전자 단편의 PCR 증폭은 후속적으로 어닐링되고 재증폭되어 키메라 유전자 서열을 생성할 수 있는 2개의 연속된 유전자 단편 사이에 상보성 오버행를 생성하는 앵커 프라이머를 사용하여 수행될 수 있다(예를 들어, Ausubel *et al.* (eds.) CURRENT PROTOCOLS IN MOLECULAR BIOLOGY, John Wiley & Sons, 1992 참조). 더욱이, 융합 모이어티(예컨대, GST 폴리펩티드)를 암호화하는 많은 발현 벡터가 상업적으로 이용 가능하다. MTSP-1-암호화 핵산을 이러한 발현 벡터내로 클로닝함으로써 융합 모이어티를 MTSP-1 폴리펩티드에 프레임 내에서 연결시킬 수 있다.

[0678] Fc 융합 단백질, 인간 혈청 알부민에 대한 융합, 카복시-말단 펩티드에 대한 융합은 펩티드 또는 생물학적 약물의 약력학을 개선시키기 위한 공지된 변형이다. 이들 중에서는 분자량 및 유체역학적 반경(hydrodynamic radius)의 증가, 및 신장에 의한 사구체 여과율의 감소를 야기하는, 선형 또는 분지쇄 모노메톡시 폴리-에틸렌 글리콜(PEG)에 대한 접합이 있다.

[0679] 약력학적 매개변수를 개선시키기 위한 다른 접근법은 글리코실화 패턴의 변형을 포함하며, 청소율의 감소 및 반감기의 연장을 초래한다.

[0680] **7. 핵산 분자**

[0681] MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자가 본원에 제공된다. 핵산 분자는 임의의 암호화된 MTSP-1 폴리펩티드 또는 이의 촉매적 활성 부분의 대립 유전자 변이체 또는 스플라이스 변이체를 포함한다. 일 구현예에서, 본

원에 제공되는 핵산 분자는 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 임의의 전장 핵산 또는 이의 촉매적 활성 부분의 적어도 70%와 중간 또는 높은 엄격성 조건하에서 적어도 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 또는 99% 서열 동일성을 갖거나 혼성화된다. 다른 구현예에서, 핵산 분자는 본원에 제공되는 것과 같은 임의의 MTSP-1 폴리펩티드 또는 이의 촉매적 활성 부분의 축퇴 코돈 서열을 갖는 것을 포함할 수 있다. 스캐폴드 또는 변형된 프로테아제, 또는 이의 촉매적 활성 부분을 암호화하는 예시적인 핵산은 서열번호 60 내지 98 중 어느 하나에 제시된 뉴클레오티드 서열을 갖는다.

[0682] 프로모터, 예컨대 포유동물 세포에서의 발현을 위한 유도성 프로모터에 작동 가능하게-연결된 핵산 분자, 또는 핵산 분자의 촉매적 활성 부분을 함유하는 융합 단백질이 또한 제공된다. 이러한 프로모터는 CMV 및 SV40 프로모터; HPV E7 종양단백질(oncoprotein)에 반응을 보이는, E2 유전자 프로모터와 같은 아데노바이러스 프로모터; PV E2 단백질에 반응을 보이는 PBV p89 프로모터와 같은 PV 프로모터; 및 HIV 또는 PV 또는 종양유전자에 의해 활성화된 다른 프로모터를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0683] 본원에 제공되는 MTSP-1 프로테아제는 또한 유전자 도입(gene transfer) 벡터로 세포에 전달될 수 있다. 전달 벡터는 또한 프로테아제가 투여되도록, 질환 또는 장애, 예를 들어 류마티스성 관절염 또는 심혈관 질환 또는 AMD 또는 DGF의 치료를 위한 추가의 다른 치료제를 암호화할 수 있다. 프로테아제를 암호화하는 전달 벡터는 핵산을 대상체에게 투여함으로써 전신적으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 전달 벡터는 바이러스 벡터, 예컨대 아데노바이러스 벡터일 수 있다. 프로테아제를 암호화하는 벡터는 또한 줄기세포에 통합될 수 있고, 이러한 줄기세포는 치료를 위해 부위에 줄기세포를 이식(transplanting) 또는 생착(engrafting)시킴으로써 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 중간엽 줄기세포(MSC)는 프로테아제를 발현하도록 조작될 수 있고, 이러한 MSC는 치료를 위해 이식 부위에 생착된다.

[0684] **G. 조성물, 제형 및 투여량**

[0685] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드, 변형된 MTSP-1 융합 단백질 또는 암호화 핵산 분자를 함유하는 약학 조성물은 선택된 양의 폴리펩티드를 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 혼합함으로써 임의의 통상의 방식으로 제형화될 수 있다. 담체 또는 부형제의 선택은 투여 전문가의 기술 내에 있으며 다수의 매개변수에 의존한다. 이들은 예를 들어, 투여 방식(즉, 전신, 경구, 비강, 폐, 국소, 국부 또는 임의의 다른 방식) 및 치료될 장애를 포함한다. 본원에 제공되는 약학 조성물은 단일 투여량(직접적인) 투여 또는 희석 또는 다른 변형을 위해 제형화될 수 있다. 제형 속의 화합물의 농도는 투여시 의도되는 치료에 효과적인 양의 전달을 위해 효과적이다. 전형적으로, 조성물은 단일 투여량 투여용으로 제형화된다. 조성물을 제형화하기 위해, 화합물 또는 이의 혼합물의 중량 분획을 용해하거나, 현탁시키거나, 분산하거나 그렇지 않으면 선택된 비히클과 유효 농도로 혼합함으로써 치료된 상태가 경감되거나 완화되도록 한다. 본원에 제공되는 화합물의 투여에 적합한 약제학적 담체 또는 비히클은 특정 투여 방식에 적합한 것으로 당업자에게 공지된 임의의 이러한 담체를 포함한다.

[0686] **1. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 투여**

[0687] 폴리펩티드는 조성물에 단독의 약제학적으로 활성인 성분으로서 제형화될 수 있거나 다른 활성 성분과 조합될 수 있다. 폴리펩티드는 항체와 같은 표적화제에 대한 접합과 같이, 전달을 위해 표적화될 수 있다. 조직-표적화된 리포좀을 포함하는 리포좀 현탁액이 또한 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 적합할 수 있다. 이는 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다. 예를 들어, 리포좀 제형은 미국 특허 제4,522,811호에 따라 제조할 수 있다. 리포좀 전달은 또한 콜라겐 젤 및 피브로넥틴으로 변형된 리포좀과 같은 약제학적 매트릭스를 포함하는 서방성 제형을 포함할 수 있다(예를 들어, Weiner *et al*. (1985) *J Pharm Sci*. 74(9): 922-5 참조).

[0688] 활성 화합물은 치료될 대상체에 바람직하지 않은 부작용이 없는 경우 치료적으로 유용한 효과를 발휘하기에 충분한 양으로 약제학적으로 허용 가능한 담체에 포함된다. 치료학적 유효 농도는 본원에 제공되는 검정과 같이, 공지된 시험관 내 및 생체 내 시스템에서 화합물을 시험함으로써 실험적으로 결정될 수 있다.

[0689] 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드(즉, 활성 화합물)은 혼합물, 예컨대 체액, 예컨대 유리체, 또는 임의의 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 포함하는 다른 조직 샘플과 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드를 접촉시킴으로써 시험관 내, 생체 외, 또는 생체 내에서 투여될 수 있다. 예를 들어, 생체 외에서 화합물을 투여하는 경우, 대상체로부터의 체액 또는 조직 샘플은 예를 들어, 바이패스 머신(bypass machine) 내 튜브 또는 필터와 같은 튜브 또는 필터에 코팅된 MTSP-1 폴리펩티드와 접촉시킬 수 있다. 생체 내 투여하는 경우, 활성 화합물은 임의의 적절한 경로, 예를 들어 경구적으로, 비강으로, 폐로, 비경구적으로, 정맥내로, 피부내로, 유리체내로, 안구주위로, 피하로, 또는 국소로, 액체, 반-고체 또는 고체형으로 투여할 수 있으며, 각각의 투여 경로

에 적합한 방식으로 제형화된다. 투여량의 결정은 주치의의 기술내에 있으며, 특정 장애, 투여 경로 및 대상체의 함수일 수 있다. 예시적인 투여량은 0.1 내지 1 mg의 용량일 것이다.

[0690] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 및 생리학적으로 허용 가능한 염 및 용매화물은 흡입(구강 또는 코를 통해), 경구, 경피, 폐, 비경구 또는 직장 투여용으로 제형화될 수 있다. 흡입에 의한 투여를 위해, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 적합한 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이황화탄소 또는 다른 적합한 가스의 사용과 함께 가압된 팹 또는 네불라이저로부터 에어로졸 분무 제시의 형태로 전달될 수 있다. 가압된 에어로졸의 경우에, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 측정할 수 있다. 캡슐제 및 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 예를 들어, 젤라틴의 카트리지는 치료학적 화합물 및 적합한 분말 기재, 예컨대 락토즈 또는 전분과의 분말 혼합물을 함유하도록 제형화할 수 있다.

[0691] 폐로의 폐 투여를 위해, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 네블라이저, 터보네블라이저 또는 적합한 추진제를 사용한 마이크로프로세서-제어된 계량된 용량의 경구 흡입기의 형태로 전달될 수 있다. 일반적으로, 에어로졸의 입자 크기는 작은데, 예컨대 0.5 내지 5 마이크론의 범위이다. 폐 투여용으로 제형화된 약학 조성물의 경우, 세제 계면활성제는 전형적으로 사용되지 않는다. 폐 약물 전달은 유망한 비 침습적 전신 투여 방법이다. 폐는 주로 흡수를 위한 넓은 표면적, 얇은 폐포 상피, 광범위한 혈관화, 간 1차-통과 대사의 부재 및 비교적 낮은 대사 활성으로 인해 약물 흡수를 위한 매력적인 경로를 나타낸다.

[0692] 경구 투여의 경우, 약학 조성물은 예를 들어, 정제, 환제, 액체 현탁제, 또는 통상의 수단에 의해 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 예컨대 결합제(예를 들어, 전젤라틴화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈); 충전제(예를 들어, 락토즈, 미세결정성 셀룰로즈 또는 인산수소칼슘); 윤활제(예를 들어, 스테아르산마그네슘, 활석 또는 실리카); 붕해제(예를 들어, 감자 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트); 또는 습윤제(예를 들어, 나트륨 라우릴 설페이트)와 함께 제조된 캡슐제의 형태를 취할 수 있다. 정제는 당업계에 잘 공지된 방법에 의해 코팅될 수 있다. 경구 투여용 액체 제제는 예를 들어, 액제, 시럽제 또는 현탁제의 형태를 취할 수 있거나, 이들은 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클과 함께 구성하기 위해 무수 생성물로서 존재할 수 있다. 이러한 액체 제제는 통상의 수단에 의해 약제학적으로 허용 가능한 첨가제, 예컨대 현탁화제(예를 들어, 소르비톨 시럽, 셀룰로즈 유도체 또는 수소화된 식용 지방); 유화제(예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비-수성 비히클(예를 들어, 아몬드 오일, 오일성 에스테르, 에틸 알코올 또는 분획화된 식물성 오일); 및 방부제(예를 들어, 메틸 또는 프로필-p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산)와 함께 제조될 수 있다. 제제는 또한 적절하게는 완충 염, 풍미제, 착색제, 감미제를 함유할 수 있다.

[0693] 경구 투여용 제제는 활성 화합물의 조절된 방출을 위해 제형화될 수 있다. 볼(buccal)내 투여를 위해 조성물은 통상의 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지제의 형태를 취할 수 있다.

[0694] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 데포 제제(depot preparation)로 제형화될 수 있다. 이러한 장시간 작용하는(long-acting) 제형은 주입(예를 들어, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 치료학적 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용 가능한 오일 중 유액) 또는 이온 교환 수지, 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어 난용성 염으로서 제형화될 수 있다.

[0695] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 주사(예를 들어, 볼내 주사 또는 연속적 주입)에 의한 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 방부제가 첨가된 단위 투여량 형태(예를 들어, 앰플 또는 다중-용량 용기)로 존재할 수 있다. 조성물은 현탁제, 액제 또는 오일성 또는 수성 비히클 중 유제로서의 형태를 취할 수 있으며, 제형화제, 예컨대 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산화제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 멸균된 발열성 물질을 포함하지 않는 물(sterile pyrogen-free water)과 함께 구성하기 위한 분말-동결건조된 형태일 수 있다.

[0696] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 눈 또는 안과 전달용으로 제형화될 수 있다. 눈 약물 전달은 예를 들어, 국소, 경구 또는 전신을 포함하고/하거나 주사될 수 있다. 예를 들어, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드(들) 또는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드(들)를 함유하는 약학 조성물은 국소적으로, 예컨대 눈 점적제의 형태로 투여될 수 있다. 다른 예에서, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드(들) 또는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드(들)를 함유하는 약학 조성물은 말초 및/또는 유리체내 투여에 의해, 예를 들어 눈주위 또는 유리체내 주사(들)로 투여될 수 있다.

[0697] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 또는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 함유하는 약학 조성물 또는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산은 DGF의 치료를 위한 전신 투여용으로 제형화될 수 있다. 다른 예에서, 변형된 MTSP-1

폴리펩티드 또는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 함유하는 약제학적 또는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산은 직접 주입되거나 신장내로 또는 조직 또는 이식된 신장 근처 또는 주변 장기에 주사된다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 또는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 함유하는 약학 조성물은 동종이식편 이식 전에 또는 이식 시 장기적 방식(chronic fashion)으로 지속적인 투여와 함께 이식시에 투여될 수 있고/있거나 거부 반응(rejection episode)이 일어나는 경우 거부 반응 동안 투여될 수 있다.

[0698] 약학 조성물은 국소 또는 국부 적용용, 예컨대 피부 또는 점막, 예컨대 눈에 대해 국소 적용(경피)용으로, 겔제, 크림제, 및 로션제의 형태로 및 눈에 적용하기 위해 또는 수조내(intracisternal) 또는 척수내 적용을 위해 제형화될 수 있다. 이러한 액제, 특히 안과용으로 의도된 것은 0.01% 내지 10% 등장성 액제 및 적절한 염을 사용하여 pH 약 5-7로 제형화할 수 있다. 화합물은 국소 적용을 위한, 예컨대 흡입에 의한 에어로졸제로서 제형화될 수 있다(예를 들어, 염증성 질환, 특히 천식 치료용으로 유용한 스테로이드의 전달을 위한 에어로졸제를 기술하고 있는, 미국 특허 제4,044,126호, 제4,414,209호 및 제4,364,923호 참조).

[0699] 약물 조성물 내의 활성 화합물의 농도는 화합물의 흡수, 불활성화 및 배출 속도, 투여량 스케쥴, 및 투여된 양뿐만 아니라 당업자에게 공지된 다른 요인에 의존한다. 본원에 추가로 기술된 바와 같이, 용량은 비변형 및/또는 야생형 및/또는 참조 MTSP-1 폴리펩티드와 비교하여 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 특성 및 활성(예를 들어, 하나 이상의 보체 단백질의 절단)의 비교를 사용하여 실험적으로 결정될 수 있다.

[0700] 조성물은, 바람직한 경우, 패키지, 키트 또는 분배기 장치로 존재할 수 있으며, 이는 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여량 형태를 함유할 수 있다. 일부 예에서, 조성물은 장치, 예를 들어 바이패스 머신 내에, 예를 들어, 튜브 또는 여과기 상에 코팅될 수 있다. 패키지는, 예를 들어, 금속 또는 플라스틱 호일, 예를 들어, 블리스터 팩(blister pack)을 함유한다. 팩 또는 분배기 장치는 투여용 설명서를 동반할 수 있다. 활성제를 함유하는 조성물은 패키징 재료, 본원에 제공되는 제제, 및 제제가 제공되는 장애를 나타내는 라벨을 함유하는 제조 물품으로써 패키징될 수 있다.

[0701] 또한, MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는, 발현 벡터를 포함하는 핵산 분자를 함유하는 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자 및 이들을 암호화하는 발현 벡터의 조성물은 유전자 치료요법에 적합하다. 단백질을 전달하기 보다는 핵산은 생체 내에에서, 예를 들어, 전신적으로 또는 다른 경로, 또는 생체 외, 예를 들어, 림프구를 포함하는 세포의 제거, 내부의 핵의 도입, 및 숙주 또는 적합 수용자 내로의 재도입에 의해 투여될 수 있다.

[0702] **2. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산의 투여(유전자 치료요법)**

[0703] MTSP-1 폴리펩티드는 세포 및 조직내로 핵산 분자의 발현에 의해 전달될 수 있다. MTSP-1 폴리펩티드는 생체 외 기술 및 직접적인 생체 내 발현을 포함하는, MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자로서 투여될 수 있다. 핵산은 세포 또는 조직으로 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 전달될 수 있다. 분리된 핵산은 추가의 조작을 위해 벡터내로 도입될 수 있다. 예시적인 핵산은 MTSP-1 폴리펩티드, 또는 서열번호 21-59 중 어느 하나에 제시된 아미노산의 서열을 갖는 이의 촉매적 활성 부분을 암호화하거나 이에 대해 중간 내지 높은 엄격성하에서 혼성화하는 임의의 것이다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드, 또는 이의 촉매적 활성 부분을 암호화하는, 예시적인 핵산 분자는 서열번호 60-98 중 어느 하나에 제시된 뉴클레오티드의 서열을 갖는다.

[0704] 암호화하는 핵산 분자의 발현에 의한 MTSP-1 폴리펩티드의 투여 방법은 재조합 벡터의 투여를 포함한다. 벡터는 예를 들어, 복제 오리진의 혼입에 의해, 에피좀에 남아있도록 설계될 수 있거나 세포내 염색체내로 통합되도록 설계될 수 있다. MTSP-1 폴리펩티드는 또한 벡터를 사용한 생체 외 유전자 발현 치료요법으로 사용될 수 있다. 적합한 유전자 치료요법 벡터 및 전달 방법은 당업자에 공지되어 있다. 예를 들어, 세포를 조작하여 MTSP-1 폴리펩티드 암호화 핵산을 조절 서열에 작동 가능하게 연결하거나, 이것이 게놈 위치에서 조절 서열에 작동 가능하게 연결되어 위치하도록 게놈 위치로 통합시킴으로써 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 발현하도록 할 수 있다. 이러한 세포는 이후 국소적으로 또는 전신적으로 대상체, 예를 들어, 치료가 필요한 환자에게 투여될 수 있다. 이러한 세포는 이후 대상체, 예를 들어, 치료가 필요한 환자에게 국소적으로 또는 전신적으로 투여될 수 있다. 생체 내 및 생체 외 유전자 치료요법을 위한 예시적인 벡터는 바이러스 벡터, 및 비-바이러스 벡터, 예를 들어, 리포좀 또는 인공 염색체를 포함한다.

[0705] 예를 들어 아데노바이러스, 헤르페스 바이러스, 아데노-관련 바이러스(AAV), 레트로바이러스, 예를 들어, 렌티바이러스, EBV, SV40, 사이토메갈로바이러스 벡터, 박시니아, 바이러스 벡터를 포함하는 바이러스 벡터, 및 유전자 치료요법용으로 설계된 다른 것을 사용할 수 있다. 벡터는 에피솜에 남아있는 것 또는 치료된 대상체의 염

색체 내로 통합될 수 있는 것일 수 있다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 바이러스에 의해 발현될 수 있으며, 이는 치료가 필요한 대상체에게 투여된다. 유전자 치료요법에 적합한 바이러스 벡터는 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스, 레트로바이러스, 렌티바이러스 및 상기 나타낸 다른 것을 포함한다. 예를 들어, 아데노바이러스 발현 기술은 당업계에 잘 공지되어 있으며 아데노바이러스 생산 및 투여 방법은 또한 잘 공지되어 있다. 아데노바이러스 혈청형은 예를 들어, 아메리칸 타입 컬쳐 컬렉션(American Type Culture Collection((ATCC, 매릴랜드 록빌 소재)로부터 이용 가능하다. 아데노바이러스는 생체 외에서 사용될 수 있으며, 예를 들어, 세포는 치료가 필요한 환자로부터 분리되고, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드-발현 아데노바이러스 벡터로 형질전환될 수 있다. 적합한 배양 기간 후, 형질전환된 세포는 대상체에게 국소적으로 및/또는 전신적으로 투여된다. 대안적으로, MTSP-1 폴리펩티드-발현 아데노바이러스 입자를 분리하여 대상체의 질환 또는 상태를 방지하거나, 치료하거나 완화시키기 위한 치료학적 유효량의 전달을 위해 약제학적으로 허용 가능한 담체 속에 제형화된다. 일 구현예에서, 치료될 질환은 보체 활성화에 의해 유발된다. 전형적으로, 아데노바이러스 입자는 대상체 체중 킬로그램당 1개 입자 내지 1014개 입자의 범위, 일반적으로 대상체의 체중 킬로그램당 106 또는 108개 입자 내지 1012개 입자 사이의 범위의 용량으로 전달된다.

[0706] 핵산 분자는 인공 염색체 및 다른 비-바이러스 벡터내로 도입될 수 있다. 인공 염색체, 예를 들어, *ACES*(Lindenbaum *et al*. (2004) *Nucleic Acids Res*. 32(21):e172 참조)를 조작하여 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하고 발현시킬 수 있다. 요약하면, 포유동물 인공 염색체(MAC)는 유전 정보의 큰 페이로드(payload)를 세포내로 자동적으로 복제하는, 비-통합 양식으로 도입하기 위한 수단을 제공한다. MAC 중에서 독특한, 포유동물 위성(satellite) DNA-기반 인공 염색체 발현 시스템(Artificial Chromosome Expression 시스템: *ACES*)은 상이한 종의 세포주 내에서 새로이 재생산적으로 생성될 수 있으며, 숙주 세포의 염색체로부터 용이하게 정제될 수 있다. 정제된 포유동물 ACES는 이후 다양한 수용체 세포주 내로 도입될 수 있으며, 여기서 이들은 ACE 시스템을 사용하여 선택적인 압력 없이 연장된 기간 동안 안정하게 유지되었다. 이러한 시도를 사용하여, 1개 또는 2개 유전자 표적의 특정 로딩이 LMTK(-) 및 CHO 세포에서 달성되었다.

[0707] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 도입하는 다른 방법은 효모 인공 염색체(YAC)에서 클로닝된 완전한 아데노바이러스 게놈(Ad2; Ketner *et al*. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 6186-6190)및 YAC 클론 내 특정 영역을 표적화하기 위한 아데노바이러스 서열을 함유하는 플라스미드, 목적 유전자에 대한 발현 카세트 및 양성 및 음성 선택성 마커로 출발하는, 효모내 2-단계 유전자 치환 기술이다. 이러한 시도는 포유동물 세포 또는 전체 동물로 유전자 전달을 위해 임의의 기술된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 갖는 아데노바이러스-기반 벡터의 제작에 사용될 수 있다.

[0708] 핵산은 비히클, 예를 들어, 리포좀내에서 캡슐화되거나, 세포, 예를 들어, 세균 세포, 특히 약독화된 세균내로 도입되거나, 바이러스 벡터내로 도입될 수 있다. 예를 들어, 리포좀을 사용하는 경우, 세포내이입과 연관된 세포 표면 막 단백질에 결합하는 단백질, 예컨대, 특정 세포형에 대한 굴성(tropic)인 캡시드 단백질 또는 이의 단편, 순환시 내재화를 겪는 단백질에 대한 항체, 및 세포내 내재화를 표적화하여 세포내 반감기를 향상시키는 단백질을 표적화 및/또는 흡수를 용이하게 하는데 사용할 수 있다.

[0709] 일부 구현예에서, 핵산 공급원과 세포를 표적화하는 제제, 예를 들어, 세포 표면 막 단백질 또는 표적 단백질에 대해 특이적인 항체, 또는 표적 세포 상에서 수용체에 대한 리간드를 제공하는 것이 바람직하다. 본원에 제공되는 폴리뉴클레오티드 및 발현 벡터는 임의의 적합한 방법으로 제조할 수 있다. 또한 상기 기술된 바와 같은 핵산 분자를 함유하는 핵산 벡터가 제공된다. 또한 상술한 핵산 분자를 함유하는 핵산 벡터 및 이러한 벡터를 함유하는 세포가 제공된다.

[0710] 생체 외 및 생체 내 방법을 위해, MTSP-1 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 분자를 치료될 적합한 공여자 또는 대상체로부터의 세포내로 도입한다. 핵산이 치료 목적으로 도입할 수 있는 세포는 예를 들어, 상피세포, 내피 세포, 각질세포, 섬유아세포, 근육 세포, 간세포; 혈액 세포, 예를 들어, T 림프구, B 림프구, 단핵구, 대식세포, 호중구, 호산구, 거핵구; 다양한 줄기 또는 조상 세포, 예를 들어, 간-조혈 줄기 또는 조상 세포, 예컨대, 골수, 제대혈, 말초 혈액, 태아 간, 및 이의 다른 공급원으로부터 수득된 줄기세포를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 치료될 질환 또는 상태에 적절한 임의의 바람직한, 이용 가능한 세포 유형을 포함한다.

[0711] 생체 외 치료를 위해, 치료될 대상체와 상용성인 공여자로부터의 세포 또는 치료될 대상체로부터의 세포를 제거하고, 핵산을 이러한 분리된 세포내로 도입하고 변형된 세포를 대상체에게 투여한다. 치료는 예를 들어, 다공성 막내에 캡슐화된 바와 같은, 직접적인 투여를 포함하며, 이는 환자내에 이식된다(예를 들어, 미국 특허 제4,892,538호 및 제5,283,187호 참조). 핵산을 시험관 내에서 포유동물 세포내로 전달하기에 적합한 기술은 리포

좀 및 양이온성 지질(예를 들어, DOTMA, DOPE 및 DC-Chol) 전기천공, 미세주사, 세포 융합, DEAE-덱스트란, 및 인산칼슘 침전 방법의 사용을 포함한다. DNA 전달 방법을 사용하여 생체 내에서 MTSP-1 폴리펩티드를 발현시킬 수 있다. 이러한 방법은 핵산의 리포좀 전달 및 네이키드(naked) DNA 전달, 예를 들어, 전기천공, 초음파 및 인산칼슘 전달을 사용하는 것과 같은 국소 및 전신 전달을 포함한다. 다른 기술은 미세주사, 세포 융합, 염색체-매개성 유전자 전달, 미세세포-매개성 유전자 전달 및 원형질체 융합을 포함한다.

[0712] MTSP-1 폴리펩티드의 생체 내 발현은 추가의 분자의 발현과 관련될 수 있다. 예를 들어, MTSP-1 폴리펩티드의 발현은 조작된 바이러스에서와 같은 세포독성 생성물의 발현과 관련될 수 있거나, 세포독성 바이러스내에서 발현될 수 있다. 이러한 바이러스는 치료학적 효과에 대한 표적인 특정 세포 유형에 대해 표적화될 수 있다. 발현된 MTSP-1 폴리펩티드를 사용하여 바이러스의 세포독성을 향상시킬 수 있다.

[0713] MTSP-1 폴리펩티드의 생체 내 발현은 MTSP-1 폴리펩티드 암호화 핵산 분자를 세포-특이적 또는 조직-특이적 프로모터와 같은 특정 조절 서열에 작동 가능하게 연결시키는 것을 포함할 수 있다. MTSP-1 폴리펩티드는 또한 표적 세포 유형 및/또는 조직을 특이적으로 감염시키고/시키거나 이를 복제하는 벡터로부터 발현될 수 있다. 유도성 프로모터를 사용하여 MTSP-1 폴리펩티드 발현을 선택적으로 조절할 수 있다.

[0714] 네이키드 핵산 또는 벡터, 인공 염색체, 리포좀 및 기타 비히클과 같은 핵산 분자는 대상체에게 전신 투여, 국부, 국소 및 다른 투여 경로로 투여될 수 있다. 전신 및 생체 내인 경우, 핵산 분자 또는 핵산 분자를 함유하는 비히클은 세포를 표적화할 수 있다.

[0715] 투여는 또한 전형적으로 세포 또는 조직을 표적으로 하는 벡터 또는 세포의 투여에 의해서와 같이, 직접적일 수 있다. 예를 들어, 종양 세포 및 증식은 MTSP-1 폴리펩티드의 생체 내 발현을 위해 표적화된 세포일 수 있다. MTSP-1 폴리펩티드의 생체 내 발현에 사용된 세포는 또한 환자에 대해 자가인 세포를 포함한다. 이러한 세포는 도입된 MTSP-1 폴리펩티드의 발현을 위해 핵산을 환자로부터 제거하고, 이어서 환자에게 주사 또는 생착(engraftment)에 의해 투여될 수 있다.

[0716] **H. 치료학적 용도 및 치료 방법**

[0717] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 보체 단백질 C3을 표적으로 하며, 보체-매개성 질환 및 장애의 조절을 허용한다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드와 같은 치료학적 프로테아제는 전통적인 치료학적 접근법에 비해 많은 잠재적인 이점을 갖는다. 그 중 가장 중요한 것은 질환 표적을 촉매적으로(즉, 1 내지 다수의 화학량론) 불활성화시키는 능력이다. 따라서, 프로테아제는 목표 농도보다 현저하게 낮은 농도에서 효과적인 조절을 유지할 수 있다. 추가적인 차별화 장점은 (1) 비가역적 불활성화; (2) 낮은 용량; (3) 감소된 투여 빈도; (4) 작은 분자 크기; (5) 번역후 변형을 표적화하는 능력; (6) 높은 표적 농도를 중화시키는 능력; 및 (7) 활성 부위로부터 멀리 표적화하는 능력. 치료제로서, 프로테아제는 여전히 다음의 특성을 나타내어야 한다: (1) 분자 표적에 대한 접근(세포 외), 및 (2) 질환 상태에 중요한 표적에 대한 충분히 엄격한 특이성을 보유함. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 보체-매개성 질환 및 장애의 치료에 사용될 수 있다.

[0718] 당업자는 질환 과정에서의 보체 시스템의 역할을 이해하며 다양한 이러한 질환을 알고 있다. 병인 및 병리학에서 보체 단백질 C3의 예시적인 질환 및 역할에 대한 간단한 논의가 제공된다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 및 핵산 분자는 보체 경로의 활성화가 연루된 임의의 상태, 특히 패혈증성 쇼크와 같은 급성 염증 상태 및 류마티스성 관절염(RA)과 같은 만성 염증 상태를 포함하는 염증성 상태의 치료를 위해 사용될 수 있다. 급성 및 염증성 상태는 예를 들어, 자가면역 질환 또는 면역-복합체 매개성 염증에 의해 유발된 조직 손상과 같은 면역-매개성 질환으로 나타날 수 있다. 보체-매개성 염증 상태는 또한 염증 성분을 가진 신경변성 또는 심혈관 질환으로서 나타날 수 있다. 본 섹션은 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 예시적인 용도, 및 이에 대한 투여 방법을 제공한다. 이러한 기술된 치료요법은 예시적이며, 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 적용을 제한하지 않는다. 이러한 방법은 하기 기술되고 나타낸 생리학적 및 의학적 상태의 치료 방법을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이러한 방법은 노화-관련 황반 변성(AMD), 지도형 위축증(GA), 야간 혈색소뇨증(aroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH), 이식 신장 기능지연(DGF), 패혈증, 류마티스성 관절염 (RA), 막증식성 사구체신염(MPGN), 홍반성 루푸스, 다발성 경화증(MS), 중증근무력증(MG), 천식, 염증성 장질환, 호흡곤란증후군, 면역 복합체(IC)-매개성 급성 염증성 조직 손상, 다중-기관 부전, 알츠하이머병(AD), 심근 경색(MI), 뇌졸중, 심폐우회술(CPB) 또는 관상 동맥 우회술, 혈관형성술 또는 혈액 투석과 같은 사건 또는 치료에 의해 야기되는 허혈-재관류 손상, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 특발성 폐 섬유증(IPF) 및/또는 길랑 바레 증후군(Guillain Barre syndrome)의 치료 방법을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0719] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 사용한 질환 및 상태의 치료는 피하 주사, 경구, 유리체내, 눈주위 및 경피 투여를 포함하나, 이에 한정되지 않는 본원에 기술된 바와 같은 적합한 제형을 사용하여 임의의 적합한 투여 경로로 수행될 수 있다. 필요할 경우, 특정 투여량 및 기간 및 치료 프로토콜이 실험적으로 결정되거나 추론될 수 있다. 예를 들어, 야생형 또는 참조 MTSP-1 폴리펩티드의 예시적인 용량이 적절한 투여량을 결정하기 위한 출발점으로서 사용될 수 있다. 야생형 또는 참조 MTSP-1 폴리펩티드와 비교하여 보다 특이성 및/또는 선택성이 있는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 감소된 투여량 양 및 빈도에서 효과적일 수 있다. 투여량 수준은 개인의 체중, 일반적인 건강, 연령, 사용된 특정 화합물의 활성, 성별, 투여 시간, 배설율, 약물 조합, 질환의 중증도 및 과정, 질환에 대한 환자의 성향(disposition) 및 치료 주치의의 판단과 같은 다양한 인자에 기초하여 결정될 수 있다. 단일 투여 형태를 생산하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 숙주 또는 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다.

[0720] 환자의 상태가 개선되면, 필요한 경우, 화합물 또는 조성물의 유지 용량이 투여될 수 있으며; 투여량, 투여 형태 또는 투여 빈도, 또는 이들의 조합이 변경될 수 있다. 일부 경우에, 대상체는 질환 증상의 재발에 따라 장기간 간헐적인 치료를 필요로할 수 있다.

[0721] **1. 보체 활성화에 의해 매개되는 질환**

[0722] 보체 캐스케이드는 양날의 검으로, 식세포작용 및 염증을 촉진하여 세균 및 바이러스 침입을 방지한다. 역으로, 보체가 정상적으로 작용하더라도, 이는 국소 염증 및 조직에 대한 손상을 촉진하여 질환의 발병에 기여할 수 있다. 따라서, 병리학적 효과는 보체의 보호 역할을 담당하는 동일한 매개인자에 의해 매개된다. 예를 들어, 아나필락시 및 화학주성 펩티드 C5a는 호중구를 동원하고 활성화시킴으로써 염증을 유발하고, C3a는 다른 포식세포의 병리학적 활성화를 유발할 수 있으며, 막 공격 복합체는 세포를 사멸시키거나 손상시킬 수 있다. 많은 자가면역 질환에서와 같은 일 예에서, 보체는 숙주 조직에 대한 항체에 의한 것과 같은 부적절한 환경하에서 활성화되므로 조직 손상을 일으킨다. 다른 상황에서, 보체는 패혈증에서와 같이 정상적으로 활성화될 수 있지만, 여전히 호흡 곤란 증후군과 같은 질환 진행에 기여한다. 병리학적으로, 보체는 혈관(혈관염), 신장 기저막 및 부착된 내피 및 상피 세포(신염), 관절 활액(관절염) 및 적혈구(용혈)가 적절히 제어되지 않으면 상당한 손상을 일으킬 수 있다.

[0723] 보체는 다음을 포함하는 다수의 장애의 면역-발병기전에서 영향을 미친다: 류마티스성 관절염과 같은 자가면역 질환(예를 들어, Wang *et al.* (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci.* U.S.A. 92:8955-8959; Moxley *et al.* (1987) *Arthritis & Rheumatism* 30:1097-1104 참조), 홍반 루푸스(Wang *et al.* (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci.* U.S.A. 90:8563-8568; 및 Buyon *et al.* (1992) *Arthritis Rheum.* 35:1028-1037) 및 급성 사구체신염(Couser *et al.* (1995) *J Am Soc Nephrol.* 5:1888-1894). 보체 시스템의 활성화와 관련된 다른 병리에는 패혈증(예를 들어, Stove *et al.* (1996) *Clin Diag Lab Immunol* 3:175-183; Hack *et al.* (1989) *Am. J. Med.* 86:20-26 참조), 호흡 곤란 증후군(예를 들어, Zilow *et al.* (1990) *Clin. Exp. Immunol.* 79:151-157; 및 Stevens *et al.* (1986) *J. Clin. Invest.* 77:1812-1816 참조), 다중기관 부전(예를 들어, Hecke *et al.* (1997) *Shock* 7:74; 및 Heideman *et al.* (1984) *J. Trauma* 24:1038-1043 참조), 뇌졸중 또는 심근 경색과 같은 심혈관 질환에서 발생하는 것과 같은 허혈-재관류 손상(Austen WG *et al.* (2003) *Int J Immunopathol Pharm* 16(1):1-8), 노화-관련 황반 변성(Bradley *et al.* (2011) *Eye* 25: 683-693; Gemenetzi *et al.* (2016) *Eye* 30: 1-14) 및 이식 신장 기능지연(Danobeitia et al. (2013) [abstract]. *Am J Transplant.* 13 (suppl 5); Yu *et al.* (2016) *Am J Transplant* 16(9):2589-2597; Castallano *et al.* (2010) *Am J Pathol* 176(4):1648-1659)을 포함한다. 보체-매개성 질환의 일부 예시적인 예가 하기에 기술되어 있다.

[0724] **a. 류마티스성 관절염**

[0725] 류마티스성 관절염(RA)은 만성 염증성 질환이다. 이는 면역계가 마치 병원체가 침입하는 것과 같이 정상 조직 구성요소를 공격하는 자가면역 질환이다. 류마티스성 관절염과 관련된 염증은 주로 관절의 내벽을 공격한다. 혈관, 심장 및 폐를 감싸는 막에도 염증이 생길 수 있다. RA는 염증성 활막, 및 확립된 질환 림프 여포(follicle) 및 배 중심(germinal center)에 존재하는 활성화된 B 세포 및 혈장 세포를 특징으로 한다. 이는 높은 수준의 국소 면역글로불린 생성 및 면역 복합체의 침착을 야기하며, 이는 IgG 및 IgM 류마티스성 인자를 포함할 수 있고, 활막 및 보체 캐스케이드의 개시 인자로서 작용할 수 있는 관절 연골과 관련이 있다. C3a, C5a, 및 C5b-9와 같은 보체 구성성분의 증가는 염증이 있는 류마티스 관절에서 발견되었다. 이들 보체 구성성분은 예를 들어, 혈관 투과성의 변화, 백혈구 화학주성 및 다중 세포 유형의 활성화 및 용해와 같은 다양한 전염증성 활성을 유도함으로써 RA와 관련된 염증을 악화시킬 수 있다.

[0726] **b. 패혈증**

[0727] 패혈증은 세균 감염과 같은 심각한 감염으로 인해 전신 염증 반응을 일으키는 질환이다. 세균 세포벽 성분인 지질다당류는 종종 패혈증과 관련이 있지만, 다른 세균, 바이러스 및 진균 감염 또한 패혈증 증상을 자극할 수 있다. 패혈성 쇼크는 종종 예를 들어, 면역 반응의 전-염증성 결과가 숙주 조직에 손상을 입히는 경우와 같이 신체의 자연 면역계가 침입하는 미생물에 대해 방어할 수 없는 경우에 발생한다. 패혈증의 초기 단계는 과도한 보체 활성화를 특징으로 하며, 3a, C4a, 및 C5a와 같은 보체 아나필라톡신의 생성을 증가시켜 혈관 투과성을 증가시키고, 호중구로부터 과산화물 생성을 자극하며, 히스타민 방출을 자극한다. C5a의 작용은 세균 감염에 대한 생산적 면역 반응에 기여할 수 있지만, 조절되지 않고 남아있는 경우, C5a 또한 심각하게 손상될 수 있다. 염증의 대장균-유도 모델에서, C5a의 차단은 호중구-매개성 조직 손상을 초래할 수 있는 C5a-매개성 호중구 활성화를 제한함으로써 패혈증 동물의 결과를 개선시켰다.

[0728] 세균 감염에 대한 선천성 면역 반응의 지속적인 손상은 종종 만성 패혈증 또는 패혈성 쇼크를 초래하며, 이는 생명을 위협할 수 있다. 패혈증의 말기에서는, 초기 단계에서 발생하는 과활성화와는 반대로 호중구의 "휴면(dormant)" 활성이 질환에 지속적으로 기여한다. 말기 단계에서는, 화학주성, 호흡 폭발 활성(respiratory burst activity) 및 세균 살상에 대한 능력을 포함하는 호중구의 주요 기능이 감소된다. 보체, 및 특히 C5a는 또한 패혈증의 말기 단계에서 역할을 한다. 패혈증 동안 C5a의 과도한 생산은 호중구 상의 자체 수용체인, CRaR의 C5a-유도된 하향 조절과 관련된 과정인, 혈액 호중구의 "불활성화(deactivation)"와 관련이 있다(Guo *et al.* (2003) *FASEB J* 13:1889). 호중구에서 감소된 C5aR의 수준은 혈액 호중구가 C5a에 결합하는 능력의 감소된 능력, 손상된 화학주성 반응, 과산화물 생산의 손실 및 손상된 살세균 활성과 관련이 있다. 그러나 C5aR 수준은 패혈증의 말기 단계에서 "회복"하기 시작하며 유익한 질환 결과의 사례와 상관관계가 있을 수 있다.

[0729] **c. 다발성 경화증**

[0730] 다발성 경화증(MS) 및 이의 동물 모델 실험적 알레르기성 뇌척수염(experimental allergic encephalomyelitis, EAE)은 중추 신경계(CNS)의 염증성 탈수초성성 질환이다. MS에서, 신경 조직의 염증은 뇌 및 척수의 신경 섬유를 보호하는 일종의 보호성 절연 물질(insulation)로서 작용하는 지방 물질인, 미엘린의 손실을 유발한다. 이러한 탈수초성화는 신경 세포의 피복을 따라 반흔 조직(경화증)의 여러 영역을 남기며, 이는 전기적 펄스를 뇌로 및 뇌로부터 전도하는 신경의 능력을 차단하여, MS의 다양한 증상을 생성한다. MS는 활성화된 림프구, 대식세포/미세아교세포 및 보체 시스템에 의해 매개된다. 보체 활성화는 다음의 이중 역할을 통해 이러한 질환의 발병에 기여할 수 있다: 탈수초성화를 촉진하는 활성화된 말단 복합체 C5b-9의 능력 및 아폽토시스로부터 희소돌기아교세포(oligodendrocyte, OLG)를 보호하는 저용해성(sublytic) C5b-9의 능력.

[0731] **d. 알츠하이머병**

[0732] 알츠하이머병(AD)은 뇌의 탱글(tangle)(일반적으로 미세 소관에 결합하는, 단백질 타우(tau)의 비정상적인 짝을 이루는 나선형 필라멘트) 및 플라크(plaque)(주로 베타-아밀로이드 단백질로 구성된 세포 외 침착물)를 특징으로 한다. AD의 정확한 원인이 완전히 명확하지는 않지만, AD 뇌의 영향을 받은 영역에서의 만성 신경 염증은 전염증성 매개인자가 역할을 할 수 있음을 나타낸다. AD 뇌에서 탱글 및 플라크는 예를 들어, C4d 및 C3d와 같은 활성화된 보체 단편과 함께 침착된다. 마찬가지로, AD 뇌의 영양실조성 신경돌기는 MAC에 대해 면역염색될 수 있으며, 이는 이들 신경돌기의 자가 촉매성 공격 및 AD에서 수반되는 신경돌기 손실을 나타낸다. AD에서 보체의 활성화는 응집된 아밀로이드-베타 단백질에 의해 유도된 항체-독립적 메커니즘에 의해 발생한다. 또한, 보체 캐스케이드는 AD에서 모두 상향조절된 펜트락신, C-반응성 단백질(CRP) 및 아밀로이드 P(AP)에 의해 활성화될 수 있다(McGeer *et al.*, (2002) *Trends Mol Med* 8:519). 보체 매개인자의 증가로 표시되는, AD에서의 보체의 활성화는 예를 들어, CD59와 같은 보체 조절 단백질의 보상적 상향조절에 의해 적절하게 제어되지 않는다. 따라서, 보체 활성화의 전염증성 결과는 AD 진행을 악화시켜 신경돌기 파괴에 기여하는 경향이 있다.

[0733] **e. 허혈-재관류 손상**

[0734] 허혈-재관류 손상은 허혈성 사건 및 이후 혈류의 회복 후 지속되는 손상이며, 저산소성 손상(insult)에 대한 염증 반응으로 인한 것이다. 허혈-재관류 손상은 예를 들어, 심장 절개 수술 또는 혈관형성술과 같은 심장 수술 과정 동안에서와 같이 급성이거나, 또는 울혈성 심부전 또는 폐쇄성 심혈관 질환과 같이 만성일 수 있다. 허혈-재관류 손상을 유발할 수 있는 손상의 예는 심근 경색(MI) 및 뇌졸중을 포함한다. 염증성 반응의 개시는 재관류로 발생하는 조직 산소 수준의 증가 및 면역자극성인 산소 자유 라디칼을 생성할 수 있는 대사 산물의 수반되는 축적에 의해 유발되는 경향이 있다. 허혈-재관류 손상은 중증의 심근 경색, 대뇌 허혈성 사건, 장 허혈의 중증

도, 및 혈관 수술, 심장 수술, 외상, 및 이식의 많은 양태를 포함하는 다양한 사건과 관련이 있다. 손상은 선천성 면역계의 염증성 사건, 특히 보체 시스템의 활성화가 비-자기(non-self)로서 새롭게 변경된 조직에 반응하여 나타난다. 이러한 허혈-재관류 손상은 증가된 혈관 투과성에 의해 유발된 조직 부종, 및 다형핵 백혈구의 유입에 의해 유발된 급성 염증 세포 침윤을 특징으로 한다.

[0735] 보체 시스템의 활성화는 허혈-재관류 손상의 염증성 사건에 역할을 한다. 허혈 손상은 세포막의 변경을 초래하여, 외부 표면의 지질, 탄수화물 또는 단백질에 영향을 미치므로 노출된 에피토프가 변경되고 신생-항원(변경된 자가-항원)으로 작용할 수 있다. 순환하는 IgM은 손상된 세포 표면에서 면역 복합체를 형성하기 위해 신생-항원을 인식하여 이에 결합한다. 형성된 항원-항체 복합체는 모든 경로가 어떤 방식으로 손상의 악화 효과에 관여할 가능성이 있지만, 보체의 고전 경로의 고전적인 활성인자이다. 허혈-재관류 손상에 대한 보체의 고전 경로의 관여는 뒷다리의 국소 손상 및 손상의 동물 모델로부터 동일한 보호를 나타내는 C3 또는 C4 중 어느 하나에 있어서 유전적으로 결핍된 마우스에 의해 입증된다(Austen *et al.* (2003) *Int J Immunopath Pharm* 16:1). 역으로, 허혈성 손상의 신장 모델에서, C3-, C5- 및 C6-결핍성 마우스는 보호되는 반면, C4-결핍성 마우스는 보호되지 않으며, 이는 대체 보체 경로의 중요성을 나타낸다(Guo *et al.* (2005) *Ann Rev Immunol* 23:821). 보체 활성화 시 유도되는 매개변수는 국소 손상의 부위의 세포 막에서 유도되는 염증 반응을 개시한다.

[0736] 허혈-재관류 손상에서 보체의 주요 효과기 메커니즘은 예를 들어, C5a와 같은 보체 성분에 의한 악화된 조직으로의 호중구의 유입 및 활성화이다. 호중구의 활성화는 반응성 산소 종의 증가된 생산 및 궁극적으로 아폽토시스, 괴사 및 기관 기능의 손실을 야기하는 국소 손상된 기관에서 라이소좀 효소의 방출을 야기한다. 말단 MAC, C5b-9의 생성은 허혈-재관류 손상에서 국소 조직 손상에 기여한다.

[0737] **f. 눈 장애**

[0738] 정상의 눈에서, 보체 시스템은 낮은 수준으로 지속적으로 활성화되며; 막-결합된 및 가용성 안내(intraocular) 보체 조절 단백질은 이러한 자발적 보체 활성화를 강하게 조절한다. 낮은 수준의 보체 활성화는 자가-조직 및 시력 손실에 어떠한 손상을 유발하지 않고 병원체로부터 보호한다. 보체 시스템 및 보체 조절 단백질은 자가면역 포도막염에서 안내 염증을 제어하고, 각막 염증, 노화-관련 황반 변성 및 당뇨병성 망막병증의 진행에 중요한 역할을 한다. 보체 시스템은 당뇨병성 망막병증(예를 들어, Ghosh *et al.* (2015) *Endocr Rev* 36:272-288 참조)뿐만 아니라, 당뇨병성 신경병증 및 당뇨병성 심혈관 질환의 발병에 중요한 역할을 한다. 자발적 보체 활성화는 감염 후 각막 조직에 대한 손상을 유발할 수 있다. 보체 억제는 다양한 눈 질환의 치료시 관련 치료 표적이다(예를 들어, Purushottam *et al.* (2007) *Mol Immunol.* 44:3901-3908 참조).

[0739] **노화-관련 황반 변성(AMD)**

[0740] 노화-관련 황반 변성은 중심 시야의 점진적인 손실을 특징으로 하는 다양한 질환을 설명하는 임상 용어이다. AMD는 많은 개발도상국에서 노인의 시력 손실의 주요 원인이다(Jager *et al.* (2008) *N Engl J Med* 358:2606-2617). 시력 손실은 높은 시력의, 중심 시야에 특화되어 있는 고 밀도의 원추형 광수용체를 포함하는 눈의 뒤에 있는 영역인, 황반의 점진적인 변성으로 인하여 발생한다.

[0741] AMD는 건성(비-신생혈관) AMD 및/또는 습성 AMD로서 나타난다. 건성 AMD는 보다 일반적이며(사례의 85 내지 90%) 보다 온화한 형태의 AMD이고, 황반 내 및 황반 아래의 작고, 둥근, 백색-황색 병변(드루젠)을 특징으로 한다. 진전된 건성 AMD, 또는 지도형 위축은 PRE 광수용체의 손실로 인한 망막의 얇아짐(thinning), 황반의 악화 및 궁극적인 실명을 초래한다. 드물기는 하지만, 습성 AMD에 관련된 시력 손실은 일반적으로 건성 AMD에서보다 더 현저하다. 습성 AMD는 맥락막 혈관신생(CNV)으로 명명된, 병원성 혈관의 형성을 포함하며, 여기서 비정상적인 혈관은 망막의 망막 색소 상피(RPE) 층 아래에서 발생한다. 브루크 막(Bruch membrane)의 골절, 맥락막과 망막 색소 상피(RPE) 사이의 세포외 매트릭스, 또는 이들의 파손을 통한 기초 맥락막으로부터 망막의 CNV 침입은 AMD에서 시력 손실을 유발할 수 있다(예를 들어, 망막하 출혈 및/또는 반흔으로 인함).

[0742] AMD의 초기 임상 특징은 브루크 막의 비후 및 드루젠의 출현을 포함하며(Gass, J. D. (1972) *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 70: 409-36), 이는 응집 단백질, 예컨대 알부민, 아포지질단백질 E(APOE), 보체 경로의 구성성분(예를 들어, 보체 인자 H(CFH), C1q, C3, C5, C5b, C6, C7, C8, C9 및 비트로넥틴(Hageman *et al.*, (2001) *Prog. Retin. Eye. Res.* 29:95-112; Hageman *et al.* (2005) *Proc. Nat. Acad. Sci.* 102: 7227-7232; Mullins *et al.* (2000) *FASEB J* 14:835-846; Anderson *et al.*, (2010) *Pro. Retin. Eye Res.* 29:95-112), 면역글로불린 및/또는 아밀로이드-β(Crabb *et al.* (2002) *Proc Natl Acad Sci* 99:14682-14687; Johnson *et al.* (2002) 99:11830-11835) 및 RPE와 브루크 막 사이의 국재화된 지질 및 세포 구성성분을 포함한다. AMD에서의 염증은 대

체 보체 경로의 제어해제(deregulation)에 의해 매개된다. 보체 구성성분 C3 및 C5는 AMD 환자에서 드루젠의 주요 구성성분이다(Mullins *et al.*, (2000) *FASEB J* 14, 835-46; Johnson *et al.*, (2000) *Exp Eye Res* 70, 441-9; Anderson *et al.*, (2002) *Am J Ophthalmol* 134, 411-31; 및 Leitner *et al.*, (2001) *Exp Eye Res* 73, 887-96). 드루젠 생물발생은 보체 활성화 및 MAC의 형성을 촉발할 수 있는 만성 염증성 과정을 수반하는 것으로 추정되며, 이는 RPE 세포를 용해하거나 RPE 세포에서 생리학적 항상성을 방해할 수 있는 AMD의 염증 특성을 이어진다(Johnson *et al.* (2001) *Exp Eye Res* 73, 887-896). 보체 단백질(예를 들어, C3d)은 또한 AMD 환자의 혈액에서 검출되었으며(Scholl *et al.*, (2008) *PLoS One* 3: e2593), 이는 AMD-유도성 염증이 전신성일 수 있음을 나타낸다. 건성 AMD의 발병에서의 보체의 역할에 대한 유전적 증거가 존재하며(Klein *et al.* (2005) *Science* 308(5720):385-389; Yates *et al.*, (2007) *NEJM* 357:553-561), 콤프스타틴(및 콤프스타틴 유도체 APL-1 및 APL-2) 및 C3의 작은 펩티드 억제제인, POT-4(Potentia Pharmaceuticals)는 AMD에서 지도형 위축증의 진행을 지연시킬 수 있으며(Ricklin *et al.* (2008) *Adv. Exp. Med. Biol.* 632: 273-292), 이는 C3(즉, C3 억제)가 AMD 치료를 위한 가치있는 표적임을 나타낸다. 최근의 임상 결과는 이러한 결론 및 결과를 입증하였다. C3는 보체 매개성 장애 및 상태 또는 보체가 역할을 하는 것에 대한 실용 가능한 임상 목표이다.

[0743] **g. 장기 이식 및 이식 신장 기능지연(DGF)**

[0744] 보체는 허혈-재관류 손상의 발병에 역할을 담당한다. 신장 재관류 손상의 메커니즘은 C5a 및 C5b-9의 생성에 의존하며, 이들 둘 다는 신장 요세관에 직접적인 독성을 가지며, 급성 요세관 괴사 및 아폽토시스에 기여하며, 허혈후 급성 신부전 및 조직 괴사를 야기한다. 결국, 이러한 말기 경로 구성성분의 생성은 C3의 신장 내 합성 및 보체 활성화에 필수적인 다른 보체 구성성분의 이용 가능성에 의존한다. 공여자 장기에서 C3의 발현 수준은 저온 허혈 시간에 크게 의존한다(Elham *et al.* (2010) *Curr Opin Organ Transplant.* 15:486-491).

[0745] 고형 장기 이식에서의 거부는 초기 염증 반응 및 후속적인 적응성 동종 면역 반응에 의해 영향받으며, 이들 둘 다는 다양한 보체 구성성분에 의해 영향받는다. 보체 단백질은 허혈성 재관류의 과정 및 적응성 면역 반응의 활성화를 조절하는데 있어서 이식 후 장기 손상에 중요한 역할을 한다. 보체를 억제하고 보체 단백질 분자의 기능을 조절하는 것은 이식 장기의 손상을 감소시키고, 장기의 수명을 증가시킬 수 있다(예를 들어, Elham *et al.* (2010) *Curr Opin Organ Transplant.* 15:486-491 참조). 치료적 중재를 위한 보체 구성성분의 표적화는 장기 회복, 전달 및 이식 후에 장기 손상을 감소킬 수 있다. 예시적인 이러한 기관은 신장이다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 이식 후 장기 손상을 완화시키고/시키거나 치료하기 위해 투여될 수 있다.

[0746] 신장, 간, 폐 및/또는 심장의 이식 신장 기능지연과 같은 이식 신장 기능지연(DGF)은 이식된 장기가 이식 직후에 정상적으로 기능하지 않는 장기 이식 환자의 하위집단에서 발생하는 상태이다. 다른 가능한 이식은 혈관 조직, 눈, 각막, 수정체, 피부, 골수, 근육, 연결 조직, 위장 조직, 신경 조직, 골, 줄기세포, 섬(islets), 연골, 간세포 및 조혈 세포를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 신장 DGF는 신장 동종이식편의 급성 괴사를 특징으로 하며, 이식 직후 투석의 필요성에 의해 임상적으로 정의되었다. 이식 과정 중 급성 신장 손상은 종종 DGF로 나타난다. DGF의 기초가 되는 병리학은 공여자 연령 및 허혈 지속 기간과 같은 공여자-유래 인자 및 재관류 손상, 면역학적 반응 및 면역억제 약물을 사용한 치료와 같은 수용자 인자로부터의 기여로 복잡하다.

[0747] 보체 캐스케이드 및 보체 활성화의 구성성분은 이식 거부 및 DGF를 초래하는 허혈-재관류 손상의 매개인자로서 중요한 역할을 한다. 동물 연구는 허혈 재관류 손상에서 보체에 대한 중요한 역할을 확립하였다. 예를 들어, G5에 대해 유도된 인간화 모노클로날 항체인, 에쿨리주맙은 보체 활성화를 차단하고 고-위험 신장 이식 환자의 하위집단에서 이식 신장 기능지연을 방지하는 것으로 나타났다(예를 들어, Horizon Scanning Research and Intelligence Centre brief, 2016 September; Johnson *et al.* (2015) *Curr Opin Organ Transplant* 20(6):643-651; Yu *et al.* (2016) *Am J Transplant* 16(9):2589-2597 참조). 과립상 C4d 침착은 인간 신장 동종이식편 수용자에서 DGF와 관련이 있었다(Kikic *et al.* (2014) *Transpl Int* 27(3):312-321). C3 생성 증가는 신장 이식 거부와 관련이 있었다(Pratt *et al.* (2002) *Nat Med* 8(6):582-587; Damman *et al.* (2011) *Nephrol Dial Transplant* 26(7):2345-2354). 따라서, 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 이식 거부 및 DGF를 예방 또는 완화시키거나 제거하기 위한 치료제로서 사용될 수 있다.

[0748] **2. 치료학적 용도**

[0749] **a. 면역-매개성 염증성 질환**

[0750] 본원에 기술된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 염증성 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 프로테아제로 치료될 수 있는 염증성 질환은 급성 및 만성 염증성 질환을 포함한다. 예시적인 염증성 질환은 중추 신경계 질환(CNS), 자

가면역 질환, 기도 과반응 상태, 예컨대 천식, 류마티스성 관절염, 염증성 장질환 및 면역 복합체(IC)-매개성 급성 염증성 조직 손상을 포함한다.

[0751] 실험적인 자가면역 뇌염(EAE)은 다발성 경화증(MS)의 모델로서 제공될 수 있다(Piddlesden *et al.* (1994) *J Immunol* 152:5477). EAE는 미엘린 염기성 단백질, 단백질지질 단백질 및 미엘린 희소돌기아교세포 당단백질(MOG)과 같은 미엘린 및 미엘린 구성성분에 의한 면역화에 의해 다수의 유전적으로 민감한 종에서 유도될 수 있다. 예를 들어, MOG-유도성 EAE는 염증의 병리조직학적 트리아드(pathohistological triad), 반응성 신경아교증 및 큰 합류성 탈수초성 플라크의 형성을 포함하는 만성, 재발성 임상 질환 과정을 포함하는 인간 MS의 필수 특징을 요약한다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 EAE 동물 모델에서 평가될 수 있다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 예를 들어, 매일 복강내 주사에 의해 투여되며, 증상의 과정 및 진행은 대조군 동물과 비교하여 모니터링된다. 질환을 악화시킬 수 있는 염증 보체 구성성분의 수준은 또한 용혈 검정에서 혈청 보체 활성을 측정함으로써 측정될 수 있고, 예를 들어 C1, C3 및 C9와 같은 보체 구성성분의 침착에 대한 검정에 의해 측정될 수 있다.

[0752] 보체 활성화는 류마티스성 관절염(RA)(Wang *et al.*, (1995) *PNAS* 92:8955)과 같은 질환에서 염증을 조절한다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 RA를 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, MTSP-1 폴리펩티드는 국소적으로 또는 전신적으로 주사될 수 있다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 매일 또는 매주 투여될 수 있다. 페길화된 MTSP-1 폴리펩티드는 면역원성을 감소시키는데 사용될 수 있다. 하나의 예에서, 제II형 콜라겐-유도성 관절염(CIA)은 염증 활액막염, 판누스 형성(pannus formation), 및 연골과 골의 미란(erosion)을 특징으로 하는 RA와 조직학적으로 유사한 자가면역 염증성 관절 질환의 모델로서 마우스에서 유도될 수 있다. CIA를 유도하기 위해, 완전한 프루언트 보조제(Freund's adjuvant)의 존재하에 소 제II형 콜라겐(B-CII)을 꼬리의 기저부에 피내로 주사할 수 있다. 21일 후, 마우스를 동일한 프로토콜을 사용하여 재-면역화시킬 수 있다. MTSP-1 폴리펩티드의 효과를 시험하기 위하여, B-CII를 사용한 초기 챌린지 3주 후, MTSP-1 폴리펩티드 또는 대조군을 3주 동안 주당 2회 복강내 투여할 수 있다. 마우스를 조직학적 분석을 위해 초기 면역화 후 7주째에 희생시킬 수 있다. 확립된 질환에 대한 MTSP-1 폴리펩티드의 치료학적 효과를 평가하기 위해, MTSP-1 폴리펩티드를 하나 이상의 사지에서 임상 관절염의 발병 후 총 10일 동안 매일 투여할 수 있다. 처음에 영향을 받은 관절내 팽윤의 정도를 캘리퍼스를 사용하여 발 두께를 측정함으로써 모니터링할 수 있다. 두 모델에서, 용혈 검정 및 예를 들어, C5a 및 C5b-9와 같은 활성화의 보체 마커의 측정을 위해 마우스로부터 혈청을 채취할 수 있다. 다른 예에서, 영장류 모델이 RA 치료를 위해 이용 가능하다. 연하고 팽윤된 관절의 반응을 MTSP-1 폴리펩티드로 치료한 대상체 및 대조군에서 모니터링하여 MTSP-1 폴리펩티드 치료를 평가할 수 있다.

[0753] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 사용하여 면역 복합체(IC)-매개성 급성 염증성 조직 손상을 치료할 수 있다. IC-매개성 손상은 조직내 IC 침착에 대한 국소 염증 반응에 의해 유발된다. 후속 염증 반응은 부종, 호중구 감소증, 출혈, 및 최종적으로 조직 괴사를 특징으로 한다. IC-매개성 조직 손상은 생체 내 관절염(RPA) 반응에서 연구될 수 있다. 요약하면, RPA 반응에서, 과량의 항체(예를 들어, 토끼 IgG 항-닭 계란 알부민)가 이전에 해당 항원이 정맥내로 주입된 예를 들어, 랫트 또는 기니아 피그와 같은 동물의 피부에 주사된다(Szalai *et al.*, (2000) *J Immunol* 164:463). RPA 반응의 개시 직전에, MTSP-1 폴리펩티드 또는 볼루스 대조군은 우측 대퇴부 정맥을 통해 정맥내 주사에 의해 상응하는 항원과 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, MTSP-1 폴리펩티드는 항원의 주사 직후 및 항체의 피부 주사 직전에 시작하는, RPA 반응의 초기 시간 동안 투여될 수 있다. 보체-의존성 IC-매개성 조직 손상의 생성에 대한 MTSP-1 폴리펩티드의 효과는 RPA의 개시 후 다양한 시점에서 혈청 용혈 활성을 결정하기 위해 혈액을 수집하고, 피부의 감염된 부위를 수거함으로써 병변 크기의 정량에 대해 평가될 수 있다.

[0754] 본원에 기술된 것과 같은 치료학적 MTSP-1 폴리펩티드는 치명적인 쇼크를 유발할 수 있는 패혈증 및 중증 패혈증을 치료하는데 사용될 수 있다. 보체-매개성 치명적 쇼크의 모델은 치료제로서 MTSP-1 폴리펩티드의 효과를 시험하는데 사용될 수 있다. 하나의 이러한 예에서, 랫트는 미량의 지질다당류(LPS)로 프라이밍되고, 이어서 보체의 막 억제제(항-Crry)에 대한 모노클로날 항체가 투여될 수 있다(Mizuno *et al.*, (2002) *Int Arch Allergy Immunol* 127:55-62). MTSP-1 폴리펩티드 또는 대조군은 LPS 프라이밍 전, LPS 프라이밍 후, 또는 항-Crry 투여 후 치명적 쇼크의 개시 과정 중 언제라도 투여될 수 있으며, 치명적 쇼크로부터 랫트의 구조가 평가될 수 있다.

[0755] **b. 신경변성 질환**

[0756] 보체 활성화는 알츠하이머병(AD)의 진행을 악화시키며, AD 뇌의 신경돌기 손실에 기여한다. 본원에 기술된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 AD를 치료하는데 사용될 수 있다. AD의 신경병리학적 및 거동 특징의 일부를 모방하는 마우스 모델을 사용하여 MTSP-1 폴리펩티드의 치료학적 효과를 평가할 수 있다. 형질전환 마우스 모델의 예는 질환-생성 돌연변이를 갖는 인간 아밀로이드 전구체 단백질(APP) 또는 프레세닐린 1(PS1) 단백질을 응집성 프로

모터의 제어하에 마우스 내로 도입□는 것을 포함한다. 이들 마우스는 베타-아밀로이드 플라크 및 이영양성 신경돌기의 증가를 포함하는 AD의 특성을 발달시킨다. APP 및 PS1 돌연변이체 단백질에 대한 이중 형질전환 마우스는 더 많은 수의 원섬유성 베타-아밀로이드 플라크를 발생시키고, 활성화된 아교질 및 플라크와 관련된 보체 인자를 나타낸다. MTSP-1 폴리펩티드는 예를 들어, 매일 복강내 또는 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있으며, 증상의 과정 및 진행은 대조군 동물과 비교하여 모니터링된다.

[0757] **c. 심혈관 질환**

[0758] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 심혈관 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. MTSP-1 폴리펩티드는 뇌졸중, 뇌졸중, 심근 경색, 심폐우회술, 관상 동맥 우회술, 혈관형성술 또는 혈액 투석으로부터 생성된 허혈성 재관류 손상과 같은 심혈관 질환의 치료에 사용될 수 있다. MTSP-1 폴리펩티드는 또한 조직 손상에 기여할 수 있는 심폐 우회술과 관련된 염증성 반응의 치료에 사용될 수 있다. 일반적으로, MTSP-1 폴리펩티드는 보체-매개성 허혈성 재관류 손상을 유도하는 치료 또는 사건 이전, 이와 동시에, 또는 이후에 투여될 수 있다. 하나의 예에서, MTSP-1 폴리펩티드는 보체-매개성, 허혈-손상 유도 사건, 예를 들어 혈관 형성술의 관상 동맥 우회술에 의해 대상체를 치료하기 전에 대상체에게 투여될 수 있다.

[0759] 허혈성 재관류 손상의 치료에 대한 MTSP-1 폴리펩티드의 효과는 손상의 동물 모델에서 평가될 수 있다. 하나의 이러한 모델에서, 심근 허혈은 좌전하행(LAD) 관상동맥 주위에 3-0 견봉합사를 원점에서 5 내지 8mm 위치시키고, 혈관이 완전히 묶여지도록 결찰을 조임으로써 전방 심낭에 절개를 한 토끼에서 유도된다(Buerke *et al.*, (2001) *J Immunol* 167:5375). 관상 폐색 후 55분 후(즉, 재관류 5분 전)에 MTSP-1 폴리펩티드, 예컨대 예를 들어, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드, 또는 대조군 비히클, 예컨대 염수를 볼루스로서 증가하는 용량으로 정맥내 투여할 수 있다. 5분 후(즉, 총 60분의 허열 후), LAD 결찰을 풀고 허혈성 심근을 3시간 동안 재관류시킬 수 있다. 재관류 기간이 끝나면, LAD 주변의 결찰을 강하게 한다. 허혈성 손상에 있어서 MTSP-1 폴리펩티드의 효과는 심근 괴사, 혈장 크레아티닌 키나제 수준 및 호중구 활성화의 마커, 예컨대 마이엘로퍼옥시다제 활성 및 퍼옥사이드 라디칼 방출에 대한 효과를 평가함으로써 분석될 수 있다.

[0760] 6% 인간 혈장을 함유하는 크렙스-헨셀라이트 완충액(Krebs-Henseleit buffer)으로 분리된 마우스 심장의 관류 시 지속된 보체-매개성 심근 손상의 다른 모델에서, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드로의 처리는 심장에 대한 조직 손상을 제한하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 예에서, 심장을 관류시키는데 사용되는 완충액에는 다양한 용량의 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 보충될 수 있다. 관류된 심장은 인간 C3 및 C5b-9의 침착, 관상 동맥 관류 압력, 확장기말 압력 및 심박동수에 대해 검정될 수 있다.

[0761] 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 심폐 우회술(CPB) 또는 관상 동맥 우회술 전 또는 후에 치료제로서 사용되어 흔히 우회술을 수반하고, 조직 손상에 기여할 수 있는 염증성 면역 반응을 억제할 수 있다. 체외 우회술 회로에서 전혈의 시험관 내 재순환은 CPB에 의해 유도된 혈소판 및 백혈구 변화 및 보체 활성화를 자극하는데 사용될 수 있다(Rinder *et al.* (1995) *J. Clin. Invest.* 96:1564). 이러한 모델에서, 체외 회로에 혈액을 첨가하기 직전에, 건강한 공여자로부터의 혈액 및 돼지 헤파린을 이미 함유하는 전달 팩에 다양한 용량의 MTSP-1 폴리펩티드 또는 대조군 완충액이 첨가될 수 있다. 혈액 샘플은 재순환 후 5, 15, 30, 45, 60, 75, 및 90분째에 채혈되고, 예를 들어 C5a, C3a, 및/또는 sC5b-9를 측정하기 위한 용혈 검정 및/또는 보체 활성화 검정과 같은 보체 연구를 위해 분석될 수 있다. 체외 회로에 대한 이의 첨가 전에 채혈된 혈액의 전처리 샘플이 대조군으로서 사용될 수 있다. 혈액에서 순환하는 백혈구(즉, 호중구) 집단에 대한 부착 분자의 수준, 예컨대 예를 들어 CD11b 및 P-셀렉틴의 수준을 결정하기 위해 혈액 샘플의 유동 세포분석법이 수행될 수 있다.

[0762] **d. 노화-관련 황반 변성(AMD)**

[0763] 본원에 기술된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드을 사용하여 노화-관련 황반 변성(AMD)을 치료할 수 있다. 프로테아제로 치료할 수 있는 노화-관련 황반 변성(AMD)은 습성 AMD, 건성 AMD 및 지도형 위축증을 포함한다. 인간 장애의 많은 특징을 모방하는 AMD의 다수의 동물 모델이 이용 가능하다(Pennesi *et al.* (2012) *Mol. Aspects Med.* 33(4):487-509). 보체 경로 유전자에서의 돌연변이는 AMD에 대한 민감성을 증가시키거나 감소시키는 것으로 밝혀졌다(Edwards *et al.* (2005) Science 308(5720):421-424; Hageman *et al.* (2005) *Proc. Nat. Acad. Sci* 102(20):7227-7232; Klein *et al.* (2005) *Science* 308(5720):385-389). 예를 들어, C3b와 일반적으로 상호작용하는 보체 인자 H(CFH)에서, 단일 뉴클레오티드 다형체 Y402H는 C3b와 인자 B의 결합을 방지함으로써 C3 형성을 억제한다. Y402H는 인간에서 AMD의 증가된 위험과 관련이 있으며, 돌연변이는 AMD 환자의 43-59%에서 이미 확인되었다(Haines *et al.* (2005) *Science* 308(5720):419-421; Thakkinstian *et al.* (2006) *Hum. Mol. Genet.* 15(18):2784-2790; Zareparsi *et al.* (2005) *Am. J. Hum. Genet.* 77(1):149-153).

[0764] GFH를 만들 수 있는 능력이 없는 유전자 변형 마우스는 망막 이상, 감소된 시력 및 보체 침착을 포함하는 AMD의 특성을 발생시킨다(Coffey *et al.* (2007) *Proc. Nat. Acad. Sci.* 104:16651-16656). 보체 단백질 인자 B(Montes *et al.* (2009) *Proc. Nat. Acad. Sci.* 106(11):4366-4371), C2(Gold *et al.* (2006) *Nat. Genet.* 38(4):458-462) 및 C3(Maller *et al.* (2007) *Nat. Genet.* 39(10):1200-1201; Yates *et al.* (2007) *New Engl. J. Med.* 357(6):553-561)의 돌연변이는 다양한 보체 단백질의 발현 및/또는 활성에 대한 영향에 기초하여 AMD 발생 위험의 증가 또는 감소와 관련이 있다(Reynolds *et al.* (2009) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50(12):5818-5827).

[0765] 보체 단백질 C3을 절단하기 위한 MTSP-1 프로테아제의 활성, 예컨대 기질 특이성 또는 선택성이 변경된 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 프로테아제는 치료제로서 사용될 수 있다. 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 예를 들어, 매달 또는 격달마다 유리체내 주사로 투여되며, 증상의 과정 및 진행은 대조군 동물 또는 대상체와 비교하여 모니터링된다. 질환을 악화시킬 수 있는 보체 구성성분의 수준은 또한 용혈 검정에서 혈청 보체 활성을 검정하고, 보체 구성성분, 예를 들어, C1, C3 및 C9의 침착에 대해 검정함으로써 측정할 수 있다.

[0766] 보체 활성화는 노화-관련 황반 변성(AMD)에서 질환 진행에 역할을 담당한다(예를 들어, Bradley *et al.*, (2011) *Eye* 25:683-693; Gemenetzi *et al.* (2016) *Eye* 30:1-14 참조). 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 AMD를 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, MTSP-1 폴리펩티드 또는 MTSP-1 폴리펩티드, 예컨대 본원에 기술된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 함유하는 약학 조성물은 유리체내 또는 안내로 주사될 수 있다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 매일 또는 매주 또는 드물게는, 예를 들어, 매달 또는 더 드물게는 격달로 투여될 수 있다. AMD의 경우, 눈에서 연장된 기간 동안 추가로 "변형된" MTSP-1 폴리펩티드(예를 들어, 융합 단백질, 페길화 등)가 매월의 용량으로 사용될 수 있다. 또한, 특정 변형에 따라서, 격달 투여 및 3달마다 투여(3개월 마다)가 또한 고려된다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 예를 들어, 페길화에 의해 변형되어 잠재적인 면역원성을 감소시키고/시키거나 혈청 반감기를 증가시킬 수 있다. AMD의 경우, 눈에서 연장된 기간 동안 추가로 비변형 변형된 MTSP-1 폴리펩티드(예를 들어, 융합 단백질, 페길화된 단백질)의 매달 또는 격달 투여가 고려된다. 페길화에 의한 것과 같이 변형된 경우, 투여는 3개월 이상 마다 수행될수 있다.

[0767] **e. 장기 이식**

[0768] 이식 신장 기능지연

[0769] 본원에 기술된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 신장 이식 수용자에서 허혈-재관류 손상의 결과로서 이식 신장 기능지연(DGF)과 같은 DGF를 포함하는 이식 신장기능지연을 치료하는데 사용될 수 있다. MTSP-1 폴리펩티드는 또한 조직 손상에 기여할 수 있는 장기 이식과 관련된 염증성 반응의 치료에 사용될 수 있다. 일반적으로, MTSP-1 폴리펩티드는 보체-매개성 허혈 재관류 손상을 유도하는 치료 또는 사건 이전에, 이와 동시에, 또는 이후에 투여될 수 있다. 하나의 예에서, MTSP-1 폴리펩티드는 보체-매개성, 허혈성-손상 유도 사건, 예를 들어 신장 이식 또는 신장 동종이식에 의해 대상체를 치료하기 전에 대상체에게 투여될 수 있다.

[0770] 허혈-재관류 손상의 결과로서, 이식 신장 기능지연, 예를 들어 이식 신장 기능지연의 치료시 MTSP-1 폴리펩티드의 효과는 인간 신장 동종이식 또는 이식에서 나타나는 특성을 모방하는 손상의 동물 모델에서 평가될 수 있다.

[0771] 뇨세관 상피 세포 손상에 대한 바이오 마커를 포함하는 DGF를 초래하는 초기 이식 기능장애의 초기 바이오 마커의 존재는 치료제에 대한 필요성을 나타낼 수 있다. DGF의 바이오 마커(즉, 혈청 크레아틴)이 확인되었다(Malyszko *et al.* (2015) *Nature Scientific Reports* 5:11684; Wanga *et al.* (2015) *PLoS One* 10(9):e0136276). DGF에 대한 바이오 마커의 조기 검출 및 예를 들어, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 사용한 치료학적 치료와 같은 치료학적 중재는 임상 결과를 개선시킬 수 있다.

[0772] 보체 활성화는 장기 이식, 예를 들어 신장 이식 후 이식 신장 기능지연과 같은 장애의 질환 진행을 조절한다(Yu *et al.* (2016) *Am J of Transplantation* 16(9):2589-2597). 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 DGF를 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, MTSP-1 폴리펩티드는 전신 전달을 위해 투여될 수 있거나, 이식체 또는 주변 조직에 직접 투여될 수 있다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 이식 전, 동안 또는 이후에 투여될 수 있다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 매일 또는 매주 또는 덜 흔하게, 예를 들어 매달 또는 더욱 덜 흔하게, 예를 들어 격달로 투여될 수 있다. 일부 예에서, 단일 전신 용량의 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 투여된다. 수 시간에 걸쳐 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 다중 주입이 또한 고려될 수 있다. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 필요할 경우, 만성적으로 전달될 수 있으며, 예를 들어 변형된 MTSP-1 폴리펩티드, 예를 들어 본원에 기술된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 경구 기반으로 또는 다른 일정으로 전달되어 동종이식 수용체에서 유효량을 유지시킬 수 있다. 변형된 MTSP-1 폴리펩

티드는 수용자에서 동종이식편 생존, 특히 동종이식편의 만성 생존을 연장시키기 위해 사용될 수 있다. 페길화된 MTSP-1 폴리펩티드는 면역원성을 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

[0773] **3. 병용 치료요법**

[0774] 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드는 질환 및 상태를 치료하기 위한 다른 기존의 약물 및 치료제와 함께 사용될 수 있다. 이러한 치료는 다른 항-염증 약물 및/또는 치료제와 함께 수행될 수 있다. 항-염증 약물 및 조합 치료요법에 유용한 제제의 예는 아스피린과 같은 살리실레이트를 포함하는 비-스테로이드성 항염증제(NSAID), 이부프로펜, 나프록센, 케트로프로펜, 나부메톤, 피록시캄, 디클로페낙 또는 인도메타신과 같은 전통적인 NSAID, 및 셀레콕십(상표명 Celebrex® 하에 시판됨) 또는 로테콕신(상표명 Vioxx® 하에 시판됨)과 같은 Cox-2 선택적인 억제제를 포함할 수 있다. 병용 치료요법에 유용한 다른 화합물은 메토트렉세이트 및 레플루노미드와 같은 항대사제, 코르티코스테로이드, 또는 코르티손, 덱사메타손, 또는 프레드니손과 같은 다른 스테로이드, 아세트아미노펜과 같은 진통제, 메살라민과 같은 아미노살리실레이트, 및 아자티오프린(상표명 Imuran® 하에 시판됨), 사이클로포스파미드(상표명 Cytoxan® 하에 시판됨) 및 사이클로스포린 A와 같은 세포독성제를 포함한다. 병용 치료요법에 사용될 수 있는 추가의 제제는 생물학적 반응 개질제를 포함한다. 생물학적 반응 개질제는 에타네르셉트(상표명 Enbrel® 하에 시판됨), 인플릭시맙(상표명 Remicade® 하에 시판됨) 또는 아달리무맙(상표명 Humira® 하에 시판됨)과 같은 TNF-알파의 억제제, 및 아나킨라(상표명 Kineret® 하에 시판됨)와 같은 IL-1의 억제제를 포함하는 전-염증성 사이토카인 억제제를 포함할 수 있다. 생물학적 반응 개질제는 또한 IL-10와 같은 항염증성 사이토카인, 항-CD20 항체(상표명 Rituximab®하에 시판됨)와 같은 B 세포 표적화제, T 항원을 표적화하는 화합물, 부착 분자 차단제, 케모킨 수용체 길항제, 유사분열물질-활성화 단백질(MAP) 키나제 c-Jun N-말단 키나제(JNK)에 대한 억제제와 같은 키나제 억제제, 또는 핵 인자(NF)λB, 및 퍼옥시좀 증식인자-활성화 수용체-감마(PPAR-ɣ) 리간드를 포함할 수 있다. 병용 치료요법과 함께 사용될 수 있는 추가의 제제는 면역억제제를 포함한다. 면역억제제는 타크롤리무스 또는 FK-506; 마이코페놀산; 칼시뉴린 억제제(CNI); CsA; 시롤리무스 또는 면역계를 억제하는 것으로 알려진 다른 제제를 포함할 수 있다.

[0775] 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드는 심혈관 질환을 치료하기 위해 투여되고/되거나 실혈관 질환을 치료하기 위한 수술 동안 투여된 제제, 예를 들어 보체-매개성 허혈-재관류 손상과 관련된 염증 상태에 기여하는 본원에 기술된 것과 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드는 항-응고제와 함께 투여될 수 있다. 예시적인 항-응고제의 예는 헤파린, 와파린, 아세노코우마롤, 페닌디온, EDTA, 시트레이트, 옥살레이트, 및 직접적 트롬빈 억제제, 예컨대 아르가트로반, 레피루딘, 비발리루딘 및 크시멜라가트란을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0776] 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드는 DGF를 치료하기 위해 투여되는 제제와 함께 사용될 수 있다. 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드는 면역억제제와 함께 투여될 수 있다. 이러한 조합은 수용체에서 동종이식편 생존, 특히 동종이식편의 만성적인 생존에 유용하다. 바람직한 구현예에서, 조합은 동종이식편의 수용자에 대한 만성 투여에 적합하도록, 예를 들어 안정한 제형을 사용하도록 제형화되고 제조된다. 특정의 구현예에서, 조합은 동종이식편의 수용자에 대한 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 및 면역억제 약물의 순차적인(어느 순서로도) 투여에 적합하도록 제형화되고 제조된다.

[0777] 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드는 또한 황반 변성을 치료하기 위한 제제와 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 임의의 하나 이상의 라니비주맙(상표명 Lucentis™하에 시판됨); 베바키주맙(상표명 Avastin™하에 시판됨); 페갑타닙 나트륨(상표명 Macugen™하에 시판됨); 아플리베르셉트(상표명 Eylea™ 하에 시판됨); 및 베르테포르핀(상표명 Visudyne™하에 시판됨)과 함께 사용될 수 있다. 본원에 제공되는 MTSP-1 폴리펩티드는 또한 이식 가능한 망원경, 레이저 치료 또는 레이저 광 응고, 수술, 및/또는 광역학적 요법과 함께, 단독으로 또는 황반 변성을 치료하기 위한 치료학적 베르테포르핀과 함께 사용될 수 있다.

[0778] 추가의 제제, 예컨대 다른 보체 억제제를 본원에 기술된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드와 함께 병용 치료요법에서 항염증성 약물로서 사용할 수 있다. 이러한 다른 보체 억제제의 예는 코브라 뱀독 인자(CVF), 다가음이온 분자, 예컨대 헤파린, 덱스트란, 폴리비닐 설페이트, 폴리라이신, 또는 수라민, 천연 분자, 예컨대 K-76COOH, 로즈마린산, 또는 한방용 의약 에페드라의 추출물, 합성 분자, 예컨대 아파마스타트 메실레이트(FUT-175), C1의 합성 억제제(C1-INH-248), 또는 C1 및 fD에 대한 억제제(BCX-1470), 펩티드 억제제, 예컨대 콤프스타틴, 보체의 항체

억제제, 예컨대 항-C5(N19-8), 인간화된 항-C5(h5G1.1), 항-C6, 또는 항-C8 항체, 및 막 보체 조절인자의 가용성 형태, 예컨대 가용성 CR1(sCR1), 가용성 DAF(sDAF), 가용성 MCP(sMCF), 또는 가용성 CD59(sCD59)를 포함한다(Morgan *et al.*, (2003) *Mol Immunol.* 40:159).

[0779] 본원에 기술된 MTSP-1 폴리펩티드를 함유하는 약학 조성물은 보체 활성화에 의해 매개되는 임의의 하나 이상의 염증성 질환 또는 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 또한, MTSP-1 폴리펩티드 및 염증성 질환 또는 상태의 치료를 위한 다른 치료 또는 화합물의 조합이 제공된다. MTSP-1 폴리펩티드 및 항염증제는 함께 또는 순차적으로 또는 간헐적으로 별도의 조성물로서 패키징될 수 있다. 대안적으로, 이들은 투여용 단일 조성물로서 또는 단일 조성물로서 투여하기 위한 2개의 조성물로서 제공될 수 있다. 조합물은 선택적으로 추가의 시약, 사용을 위한 설명서, 바이알 및 다른 용기, 주사기 및 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 사용을 위한 다른 아이템과 함께 키트(kit)로서 패키징될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0780] **도 1**은 막 공격 복합체(membrane attack complex, MAC)인 말단 보체 복합체의 고전, 렉틴 및 대체 보체 경로 및 활성화의 개요를 나타낸 것이다. 도면은 보체 캐스케이드에 참여하는 30개 이상의 단백질, 캐스케이드 내에서의 이들의 작용 및 해당하는 경우 보체 경로 중에서 이들의 수렴 점(point of convergence)을 도시한다. 예를 들어, 세 가지 경로는 C3 컨버타아제의 생성시 수렴되며, 이는 C3을 절단하여 C5 컨버타아제를 형성함으로써 MAC 복합체를 형성한다. 도면은 또한 많은 보체 절단 산물의 생성을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0781] **I. 실시예**

[0782] 다음의 실시예는 단지 예시의 목적으로 포함되며, 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다.

[0783] **실시예 1**

[0784] **변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 클로닝 및 발현, 및 표적 부위에서 C3을 절단하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드에 대한 스크리닝**

[0785] **A. MTSP-1의 클로닝 및 돌연변이유발**

[0786] 서열번호 1에 제시된 인간 MTSP-1 폴리펩티드의 C122S 치환된 아미노산 615-855를 암호화하는 핵산을 제조하였다. 구조물은 프로-영역(pro-region), 활성화 서열 및 프로테아제 도메인을 포함하였으며, Takeuchi 등에 의해 공개된 서열의 598번 잔기 내지 C-말단 및 서열번호 1(즉, 서열번호 1에 제시된 아미노산의 598 내지 855번 잔기에 상응함)을 함유하였다(Takeuchi *et al.* (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96:11054).

[0787] 새로 합성된 DNA 내로 설계된 돌연변이를 도입하기 위해 프라이머로서 작용하는 구체적으로 설계된 올리고뉴클레오티드를 사용하여, 제조업자의 설명서에 따라 Quikchange 부위 지정 돌연변이유발(Stratagene)에 의해 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 생성하였다. 요약하면, PCR 샘플 반응이 주형으로서 야생형 MTSP-1 및 원하는 돌연변이(들)를 함유하도록 설계된 올리고뉴클레오티드를 함유하도록 설정하였다. PCR 후, 각각의 반응 생성물을 DpnI으로 분해하여, DNA의 dam 메틸화된 모 가닥(parental strand)을 제거하였다. 이후에, DNA를 대장균 XL-1 Blue Supercompetent 세포(Stratagene) 내로 형질전환시키고, 50 μg/ml 카르베니실린을 함유하는 선택 아가(agar)에 도말하였다. 플라스미드 DNA를 선택된 클론으로부터 분리하고, 서열 분석하여 MTSP-1 유전자 내의 원하는 위치(들)에 돌연변이(들)의 혼입 및 임의의 추가의 원하지 않는 돌연변이가 없는지 확인하였다.

[0788] **B. MTSP-1 폴리펩티드의 제조**

[0789] **1. 형질전환**

[0790] 상기 섹션 A에 상세히 기술된 바와 같이 야생형 및 변형된 MTSP-1 폴리펩티드(둘 다 C122S 치환을 함유함)의 프로테아제 도메인을 pQE-80 발현 벡터(Qiagen) 내로 클로닝하고, 생성된 구조물을 BL21 Gold(DE3) 대장균 세포(Agilent Technologies, 제품 번호: 230132)로 형질전환하였다. 대략 50 μL의 화학적으로 적격(competent)한 BL21 Gold(DE3) 세포를 적절한 플라스미드 DNA(전형적으로, 대략 5 ng의 정제된 플라스미드 DNA 또는 5-10 μL의 결찰 반응 혼합물)로 형질전환시켰다. 세포 및 DNA를 얼음 위에서 30분 동안 항온처리하고, 42℃에서 45초 동안 열 쇼크 처리한 후, 얼음 위에서 2분 동안 항온처리하였다. 450 μL의 상온 테리픽 브로쓰(Terrific Broth, TB 배지)(VWR International, 제품 번호: 100219-866)를 첨가하고, 세포를 TB 배지에서 1시간 동안 37

℃에서 240 rpm으로 진탕하면서 성장시켰다. 형질전환된 세포를 함유하는 20 μL의 용액을 2× YT 배지 + 100 μg/ mL의 Teknova사 카르베니실린 플레이트(제품 번호: Y4420) 상에 분무하고, 37℃에서 밤새 항온처리하였다. 이후 분리된 콜로니를 선택하여 플라스미드 제조에 사용하였다. 생성된 플라스미드를 DNA 서열 분석하여, 원하는 MTSP-1 폴리펩티드에 대한 코딩 서열의 존재를 확인하였다.

[0791] **2. MTSP-1 폴리펩티드의 발현**

[0792] 원하는 MTSP-1 폴리펩티드에 대한 코딩 서열을 함유하는 pQE-80 발현 플라스미드로 형질전환시킨 세포의 하룻밤 동안의 배양물 500 μl를 500 ml의 에를렌마이어 플라스크 중 Overnight Express™ 자가유도 시스템으로부터의 2.1 mL의 용액 1, 5.4 mL의 용액 2 및 107 μl의 용액 3을 함유하는 100 mL의 테리픽 브로쓰(Terrific Broth)/카르베니실린$_{100}$에 첨가하였다. 플라스크를 210 rpm으로 설정한 Infors Multitron 진탕기에 두었다. 배양물을 37℃에서 밤새 성장(진탕하면서)시켰다. 다음날 아침에, 20 μl의 1M 이소프로필 β-D-1-티오갈락토피라노시드(IPTG)를 배양물에 첨가하여 MTSP-1 폴리펩티드의 발현을 유도하고, 배양물을 37℃에서 추가로 2시간 동안 진탕하면서 성장시켰다. 이러한 "유도된 배양물"을 250 mL의 원통형 원심분리 병에 수집하고, 3600 rpm에서 10분 동안 4℃로 GH-3.8/GH-3.8A 회전자가 장착된 Allegra™ 6R 원심분리기에서 회전시켰다. 생성된 세포 펠릿을 -20℃에 저장하거나, 후술된 바와 같이 즉시 추가로 처리하였다.

[0793] **3. MTSP-1 폴리펩티드 봉입체(inclusion Body)의 분리**

[0794] 100 mL의 배양물로부터 세균 세포 펠릿을 60 μL의 rLysozyme™(Sigma, 제품 번호: L6876)을 함유하는 60 ml의 BugBuster® 추출 시약(Merck Millipore, NC9591474)에 볼텍싱한 후, 240 rpm에서 1시간 동안 37℃에서 진탕시킴으로써 재현탁하여, 세균의 용해를 용이하게 하였다. 세균 용해 후, 불용성 물질을 3,600 rpm에서 10분 동안 4℃에서 원심분리함으로써 펠릿화하고, 상청액을 경사 분리하였다. 생성된 펠릿을 100 mL의 50 mM 트리스 pH 8.0에서 반복된 2 × 5초 펄스를 사용하는 20 × 195 mm 생성인자 프로브가 장착된 Power Gen 500 균질화기(Fisher Scientific, 14-261-04P)를 사용하여 펠릿이 잘 분산될 때까지 균질화하였다. 재현탁된 물질을 3,600 rpm에서 10분 동안 4℃로 원심분리하고, 상청액을 경사 분리하고, 펠릿을 10 내지 15분 동안 공기 중에서 건조시켰다. 봉입체(IB)의 펠릿을 칭량하고, 사용할 때까지 -20℃에서 저장하였다.

[0795] **4. MTSP-1 폴리펩티드를 함유하는 봉입체의 재현탁 및 언폴딩(Unfolding)**

[0796] 불용성 MTSP-1 폴리펩티드를 봉입체로부터 분리하고, 환원제의 존재하에서 변성시켰다. 4-5 그램의 IB 펠릿을 25 mL의 50 mM 트리스, pH 8.0에 균질화에 의해 재현탁시켜 IB 용액을 형성하였다. 75 mL의 언폴딩 완충액(6 M GuHCl, 50 mM 트리스 pH 8.0(Teknova, 제품 번호: G0380))을 IB 용액에 첨가하였다. 생성된 IB 용액을 240 rpm에서 37℃로 적어도 1시간 동안, 또는 봉입체가 완전히 용해될 때까지 교반하였다.

[0797] **5. MTSP-1 폴리펩티드의 리폴딩(Refolding)**

[0798] 5 ml의 재현탁되고, 변성된 상기 MTSP 폴리펩티드 용액을 1:20 이상의 희석(또는 대략 ≤ 100 μg 단백질/ml 리폴딩 완충액)으로 ≥ 100 ml의 리폴딩 완충액(1.5 M 아르기닌, 50 mM 트리스 pH 7.5, 150 mM NaCl)에 교반하면서 서서히 점적하였다. 리폴딩 완충액 중 단백질 용액을 진탕기에서 150 rpm으로 24시간 동안 실온에서 항온처리하여 폴딩이 일어나도록 하였다.

[0799] 생성된 단백질 용액을 12,000-14,000 달톤의 분자량 컷오프(MWCO) Spectra/Por® 재생 셀룰로즈 투석 튜브(VWR)로 옮기고, 180 L의 25 mM 트리스, pH 8.0에서 적어도 4시간 동안 투석하였다. 다음날, 샘플을 180 L의 25 mM 트리스, pH 8.0의 새로운 탱크로 옮기고, 밤새 투석하였다. 다음날, 샘플을 180 L의 25 mM 트리스, pH 8.0의 제3의 탱크로 옮기고, 적어도 18시간 동안 투석하였다. 샘플을 적어도 밤새, 최대 며칠 동안 투석하였다. 1일 동안 투석된 샘플을 실온에서 항온처리하고, 1일 초과 동안 투석된 샘플을 4℃에서 항온처리하였다. 총 투석 완충액 부피 대 총 샘플 부피의 비는 적어도 100이었다. 투석 후, 프로테아제 샘플을 투석 튜브로부터 제거하고, 500 mL, 0.22 μm 플라스크(Millipore)를 사용하여 여과하고, 용액의 전도도(conductivity)를 측정하였다. 용액의 전도도를 조정하여, 후술된 활성화 단계 동안에 벤자미딘 컬럼에 대한 비-특이적인 결합을 방지하였다. NaCl 농도를 대략 0.5 M NaCl(예를 들어, 390 mL의 5 M NaCl을 3.9 L의 투석된 단백질에 첨가함)로 조절하였다. 용액의 전도도는 대략 1.3 ms(/cm)이어야 한다.

[0800] **6. MTSP-1 폴리펩티드의 활성화**

[0801] 리폴딩된 MTSP-1 폴리펩티드를 함유하는 용액을 여과한 후, NaCl 농도를 5M NaCl을 첨가하여 대략 0.5 M로 조절

하였다. 20 mL의 고정화된 트립신 아가로즈 비드를 Econo-Pak 1회용 컬럼(Bio-Rad; 제품 번호 7321010)에 패킹하고 컬럼을 200 mL(즉, 10개의 컬럼 부피)의 크로마토그래피 용액 완충액 A(25mM 트리스 pH 8.0, 0.5M NaCl)로 평형화시켰다. 리폴딩된 MTSP-1 폴리펩티드 용액(상기 참조)을 컬럼 상에 로딩하고, 활성화된 MTSP-1 폴리펩티드를 함유하는 유동 통과액(flow throw)을 수집하였다. 단백질을 함유한 유동 통과 분획을 합하고, 밤새 25 mM 트리스 완충액(pH = 8.0)에서 투석하고, 완충액을 150 리터로 2회 교환하였다. 생성된, 활성화된 MTSP-1 폴리펩티드 용액의 전도도는 2 ms/cm 미만인 것으로 확인되거나, 25 mM 트리스을 이용하여 pH = 8.0로 적절히 조정하였다.

[0802] **7. MTSP-1 폴리펩티드의 정제**

[0803] MTSP-1 폴리펩티드를 다음의 단계에 따라 정제하였다:

[0804] 1. SevenEasy 전도도 측정기(Conductivity Meter)를 사용하여 활성화된 샘플의 전도도를 측정한다. 측정이 < 3 ms/cm인 경우, 하기 단계 2를 진행한다. 측정이 > 3 ms/cm인 경우, 샘플을 크로마토그래피 용액 완충액 A(25mM 트리스 pH 8.0, 0.5M NaCl)로 전도도가 < 3 ms/cm에 도달할 때까지 희석한다.

[0805] 2. AKTAPURIFIER를 사용하여, 샘플을 5 컬럼 부피(CV)의 크로마토그래피 용액 완충액 A로 사전 평형화시킨 5 mL의 HiTrap Q HP 양이온 교환기 컬럼에 8 mL/분의 유속으로 로딩한다.

[0806] 3. 컬럼을 5 컬럼 부피의 크로마토그래피 용액 완충액 A로 세척한다.

[0807] 4. 5 mL/분으로 크로마토그래피 용액 완충액 A/완충액 B를 사용하여 15 컬럼 부피의 0 - 50% NaCl 구배로 용리시킨다. 2 ml의 분획을 수집한다.

[0808] 5. 컬럼을 3 CV의 크로마토그래피 용액 완충액 B로 세척한 다음, 다음 샘플의 로딩 전에 5 CV의 크로마토그래피 용액 완충액 A로 재-평형화시켰다.

[0809] 6. 활성 MTSP-1를 활성 어세이에 의해 위치시키고, 여기서 5 μl의 분획을 200 μM의 적절하게 퀜칭된 형광성 기질(QHAR AF 기질을 첨가)을 함유하는 50 μl의 검정 완충액과 혼합한다.

[0810] 7. 30℃에서 분자장치 M5 플레이트 판독기 상에서 활성을 판독한다. 여기를 490 nm로 및 방출을 520 nm로 설정한다.

[0811] 8. 4개의 가장 활성인 분획을 15 mL의 Amicon Ultra 10K 원심분리 여과기를 사용하여 농축한다.

[0812] 9. 나노드롭 분광광도계를 사용하여 A_{280}에 의해 농도를 측정한다. 200 μM의 대략적인 최종 농도가 달성될 때까지 농축을 지속한다.

[0813] 10. 정제된 생성물의 품질을 평가하기 위해, 4-12% NuPAGE Novex Bis-트리스 겔 상에 2× NuPAGE 샘플 환원제를 함유하는 2× 샘플 완충액의 2 μg/레인의 샘플을 로딩한다. 200V에서 30분 동안 1× MES 러닝 완충액(Running Buffer)에서 겔을 작동시킨다. 겔을 쿠마시 블루로 염색한 후 탈색하여 시각화한다.

[0814] 11. 샘플을 액체 질소에 급속 동결시키고 -80℃에 저장한다.

[0815] **8. 생체 내 모델에서 사용하기 위한 정제된 MTSP-1 폴리펩티드로부터의 내독소 제거**

[0816] 샘플을 15 ml의 Amicon Ultra-15 원심분리 여과기 단위 100K 막(Fisher Scientific)에 통과시켜 고 분자량 내독소를 제거하였다. 샘플을 4000 RPM에서 20분 동안 회전시켜 여과하였다. 샘플이 20분 후 여과기를 통과하지 않은 경우, 원심분리 단계를 반복하였다. 이후에, 샘플을 깨끗한 팔콘 튜브(falcon tube)로 옮겼다. 저 분자량 내독소의 완전한 제거를 보장하기 위해, 샘플을 2 ml의 Cellufine ET clean S 중력 컬럼(Fisher Scientific)에 통과시켰다. 샘플의 첨가 적어도 24 시간 전에, 2 ml의 Cellufine ET clean S 컬럼을 제조하였다. 4 mL의 Cellufine ET clean S 슬러리 및 10 mL의 엔도-프리(Endo-Free) 20% 에탄올 용액(Fisher Scientific)을 에코노-팩(Econo-Pac) 크로마토그래피 중력 컬럼에 첨가하였다. 20% EtOH 용액을 컬럼에 통과시킨 다음, 25 mL의 80% EtOH, 0.2N NaOH를 통과시켰다. 중력 컬럼의 하단을 캡핑(capping)하고, 컬럼을 80% EtOH, 0.2N NaOH로 채우고, 덮고, 실온에서 적어도 16시간 동안 항온처리하였다. 적어도 16시간 후, 80% EtOH, 0.2N NaOH를 컬럼에 통과시켰다. 컬럼을 25 mL의 내독소를 함유하지 않은 물로 헹구고, 물을 컬럼에 통과시켰다. 다음으로, 컬럼을 2 × 20 mL 멸균 엔도-프리 인산염 완충 식염수(PBS)로 평형화하였다. 이후에, 샘플을 컬럼에 첨가하고, 용리된 샘플을 수집하였다. 샘플이 컬럼을 완전히 통과하도록 컬럼을 10 mL의 엔도-프리 PBS로 세척하였다.

[0817] NanoDrop® 분광광도계(NanoDrop) 및 2.012 mg/A_{280}의 이론적 흡광 계수(theoretical extinction coefficient)

를 사용하여 단백질 농도, A_{280}을 측정하였다. 필요한 경우, 활성 단백질을 15 mL의 Amicon Ultra-15 10K 막 원심분리 여과기 유닛(Fischer Scientific)을 사용하여 시트레이트-완충 식염수(20 mM 시트르산나트륨 pH 5.0, 50 mM NaCl) 중 대략 2.5 mg/ml로 농축시켰다. 정제된 생성물의 품질을 평가하기 위하여, 2× NuPAGE 샘플 환원제(Invitrogen)를 함유하는 1× NuPAGE LDS 샘플 완충액(Invitrogen, Corp.) 중 2 μg의 샘플을 12-웰 4-12% NuPAGE Novex 4-12% 비스-트리스 겔(Invitrogen)에 로딩하고, 200 V에서 30분 동안 1× NuPAGE MES SDS 작동 완충액(Invitrogen)에 작동시켰다. 세포를 쿠마시 블루로 염색한 후 탈색시켜 단백질 밴드를 시각화하였다. 단백질을 액체 질소에 급속 냉동시키고, -80℃에서 저장하였다.

[0818] **C. 불활성화를 위해 C3을 절단하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 선별 및 확인**

[0819] 미국특허 제8,211,428호(또한, 미국 특허공보 제US-2014-0242062-A1호, 현재 미국특허 제9,795,655호 참조)에 상세히 기술된 바와 같이 변형된 세르핀 ATIII에 대해 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 라이브러리를 스크리닝함으로써 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 확인하였다. 세르핀과 프로테아제 사이에 공유결합성 아실 효소 중간체를 형성할 수 있는 억제성 세르핀 또는 이의 단편을 스크리닝에 사용하였다. 일반적으로, 사용된 세르핀은 생체 내에서 야생형 프로테아제를 표적으로 하고 조절하는 것이다. 그러나 표적 프로테아제와 반응하여 이를 비가역적으로 억제하는 임의의 세르핀을 이러한 선별 실험을 위한 "미끼(bait)"로서 사용할 수 있다.

[0820] 검정에서, 표적 서열(즉, 불활성 C3에 대한 절단을 위한 C3의 표적 부위)을 포함하도록 이의 반응성 부위 루프의 치환에 의해 변형된 세르핀은 표적 부위를 절단하는 변형된 프로테아제를 포획하여 안정한 복합체를 형성한다. 포획된 변형된 프로테아제를 이후 분리/확인하였다. MTSP-1 폴리펩티드의 경우, "미끼" 세르핀은 하기 나타낸 잔기를 QHARASHLG(C3의 737-745번 잔기, 서열번호 9)로 치환함으로써 변형시킨 ATIII이었으며, 이는 인간 C3의 불활성화를 위한 표적 부위이다.

[0821] C3의 표적 부위(서열번호 9의 737-745번 잔기)에 상응하는 삽입된 서열 QHARASHLG를 갖는 ATIII "미끼"(서열번호 692):

```
        10          20          30          40          50          60
HGSPVDICTA KPRDIPMNPM CIYRSPEKKA TEDEGSEQKI PEATNRRVWE LSKANSRFAT
        70          80          90         100         110         120
TFYQHLADSK NDNDNIFLSP LSISTAFAMT KLGACNDTLQ QLMEVFKFDT ISEKTSDQIH
       130         140         150         160         170         180
FFFAKLNCRL YRKANKSSKL VSANRLFGDK SLTFNETYQD ISELVYGAKL QPLDFKENAE
       190         200         210         220         230         240
QSRAAINKWV SNKTEGRITD VIPSEAINEL TVLVLVNTIY FKGLWKSKFS PENTRKELFY
       250         260         270         280         290         300
KADGESCSAS MMYQEGKFRY RRVAEGTQVL ELPFKGDDIT MVLILPKPEK SLAKVEKELT
       310         320         330         340         350         360
PEVLQEWLDE LEEMMLVVHM PRFRIEDGFS LKEQLQDMGL VDLFSPEKSK LPGIVAEGRD
       370         380         390         400         410         420
DLYVSDAFHK AFLEVNEEGS EAAASTAVVQ HARASHLGRV TFKANRPFLV FIREVPLNTI
       430         440
IFMGRVANPC VKGGGSDYKD DDDK
```

[0822]

[0823] 서열번호 692에서의 위치를 참조로 ATIII내 돌연변이는 다음과 같이 요약된다:

RCL	QHARASHLG	390	398
C-말단	GGGSDYKDDDDK	433	444
돌연변이	I390Q	390	390
돌연변이	A391H	391	391
돌연변이	G392A	392	392
돌연변이	S394A	394	394
돌연변이	L395S	395	395
돌연변이	N396H	396	396
돌연변이	P397L	397	397
돌연변이	N398G	398	398
플래그 태그(Flag Tag)	DYKDDDDK	437	444

[0824]

[0825] QHAR-ASHLG 변형된 ATIII 미끼에 의해 포획된 프로테아제 변이체에 대한 선별을 수행하기 위하여, MTSP 변이체의 라이브러리를 파아지 코트 단백질 P3의 C-말단에 융합된, M13 박테리오파아지의 표면에 나타내었다. 분자 모델링에 기초한 기질 인식 및 절단에 중요하거나 또는 이전에 선택되어 유리한 것으로 입증된 돌연변이된 잔기와 접축하는 "제2 스페어(second sphere)" 위치인 것으로 추정되는 MTSP의 위치에서 천연 코돈을 NNK 코돈으로 치환함으로써 몇몇 MSTP 라이브러리를 설계하였다. 이들 위치는 위치 40, 41, 60b, 60g, 96-99(96-99 영역 내에 1개 및 2개의 아미노산의 삽입 포함), 151, 175, 192, 217 및 224를 포함하는, MTSP 상의 프라임 측 부위 또는 비-프라임 측 부위 둘 다에 상응하였다. 파아지 라이브러리에서 각각의 변이체에 대한 충분한 재현(representation)을 보장하기 위해, 각각의 구축된 라이브러리의 크기(형질전환된 라이브러리 DNA의 생성된 CFU에 의해 측정됨)는 5 또는 6개의 무작위 위치를 함유하는 모든 라이브러리에 대해 계산된 다양성보다 상당히 더 크고, 7개의 무작위 위치를 함유하는 라이브러리에 대해 계산된 다양성과 비슷하였다. MTSP 파아지 라이브러리의 구축 후, 각각의 라이브러리로부터 96개의 콜로니를 서열 분석하여 돌연변이 빈도 및 분포를 확인하고, 전반적인 라이브러리 품질을 평가하였다. 그 후, 고품질 라이브러리(즉, 예상되는 돌연변이 빈도를 가지며 오염되지 않은 것 등)를 다양한 농도의 바이오티닐화된 미끼 세르핀과 함께 다양한 시간 동안 항온처리하여 선별하였다. 포획된 바이오티닐화된-MTSP-파아지 복합체를 아비딘 코팅된 플레이트 상에 포획하고, 6M 구아니딘 하이드로클로라이드로 세척하여 고 친화성의, 비-공유결합성 프로테아제-세르핀 복합체를 제거한 후, DTT로 용리시켰다. 어떤 경우에는 알파 2-마크로글로불린 또는 자연 발생적 세르핀, 예컨대 ATIII을 사용하여 역 선별(counterselection)을 수행하였다. 종종, 동일한 반응에서 라이브러리를 표적 세르핀 및 역 선별 세르핀(들)과 함께 항온처리함으로써 선별 및 역 선별을 동시에 수행하였다. 전형적으로, 역 선별 세르핀(들)은 선별 세르핀에 비해 몰 과량으로 존재할 것이다. 여러 라운드의 선별을 수행한 후, 표적 기질에 상응하는 펩티드에 대한 성능에 대해 효소 검정에 의해 개별적으로 성장한 콜로니를 스크리닝하였다. 표적 서열의 절단에 대해 높은 활성을 갖는 변이체를 생산하는 콜로니를 이들의 플라스미드 DNA의 DNA 서열 분석으로 추가로 특성화하여 MTSP-1 코딩 서열 내 돌연변이의 동일성을 확인하였다.

[0826] **D. 변형된 MTSP-1 폴리펩티드**

[0827] 하기 표 14는 서열번호 1(성숙 MTSP-1 번호매김)에 제시된 성숙 MTSP-1 폴리펩티드와 관련한 번호매김 및 또한 키모트립신 번호매김(추가의 변형은 표 15에 기재됨)을 사용하여 나타낸 돌연변이를 갖는, C3을 불활성화시키도록 생성되고 선별된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 예시적인 프로테아제 도메인의 변형 및 서열을 제시하고 있다. 서열 번호는 프로테아제 도메인을 참조하지만, 돌연변이는 성숙한 변형 MTSP-1 폴리펩티드, 참조된 변형을 함유하는 이의 촉매적 활성 부분, 및 활성 형태 및 활성화된 이중쇄 형태에 포함될 수 있는 것으로 이해된다.

[0828] C122S 치환, 또는 S에 대한 다른 보존된 치환은 프로테아제의 이량체화를 제거하고 폴딩 공정 동안에 "부적절한" 이황화 결합의 형성 가능성을 감소시키기 위해 포함되며; 유리하지만, 이는 선택적인 돌연변이이다.

[0829] **[표 14]**

표 14. 변형된 MTSP-1 폴리펩타이드

성숙한 MTSP-1 번호매김	키모트립신 번호매김	서열 번호*
I640R/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802E	I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	21
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	22
Q637H/I640A/D661T/F664K/Y666W/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	23
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/F706D/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802E	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	24
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/F706D/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	25
Q637H/I640A/D661T/F664K/Y666W/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	26
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/F706D/InsV/T707P/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	27
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	28
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/D705I/F706Y/InsN/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	29
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706D/InsA/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	30
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/D705P/F706W/InsN/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802E	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/F97W/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	31
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/D705I/F706N/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	32
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705Y/F706E/InsV/T707G/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins97aV/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	33
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705L/F706D/InsG/T707N/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802E	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins97aG/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	34
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705V/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	36
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706D/InsA/T707P/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	37
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/	38

[0830]

표 14. 변형된 MTSP-1 폴리펩타이드

성숙한 MTSP-1 번호매김	키모트립신 번호매김	서열 번호*
Q802D	Q175L/Q192D	
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	39
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L	40
I640E/F708L/C731S/G759N/Q802T	I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T	41
I640D/C731S/G759N/Q802T	I41D/C122S/G151N/Q192T	42
I640S/F708L/C731S/G759N/Q802V	I41S/F99L/C122S/G151N/Q192V	43
I640E/F708L/C731S/G759N/Q802T	I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T	44
I640D/Y658F/D705E/F708L/C731S/G759N/Q802T	I41D/Y59F/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	45
I640D/Y658F/C731S/G759N/Q802T	I41D/Y59F/C122S/G151N/Q192T	46
I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	47
Q637H/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	48
Q637H/I640S/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	49
Q637H/I640S/D661T/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	50
Q637H/I640S/D661T/F664S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	51
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	52
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	53
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192D	54
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	55
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192D	56
Q637H/I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802D	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D	57
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802D	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	58
Q637H/I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	59
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C7	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/	63

[0831]

표 14. 변형된 MTSP-1 폴리펩타이드

성숙한 MTSP-1 번호매김	키모트립신 번호매김	서열 번호*
31S/Q802D	C122S/Q192D	
Q637H/I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	64
Q637H/I640S/D661Y/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802D/D828V	Q38H/I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V	65
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802G/D828V	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	66
I640S/D661Y/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802D/D828V	I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V	67
I640S/D705M/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802G/D828V	I41S/D96M/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	68
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802V/D828I	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192V/D217I	69
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802H	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192H	70
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802N/D828V	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192N/D217V	71
I640S/D661Y/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802D	I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	72
Q637H/I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802G/D828V	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	73
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802V	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192V	74
I640S/P648S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802G/D828V	I41S/P49S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	75
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802N/D828V	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192N/D217V	76
I640T/F706W/F708L/C731S/G759N/Q783M/Q802G/D828L	I41T/F97W/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217L	77
I640G/F706L/F708L/C731S/Q783A/Q802T/D828V	I41G/F97L/F99L/C122S/Q175A/Q192T/D217V	78
I640G/F706V/F708L/C731S/G759Q/Q783M/Q802A/D828L	I41G/F97V/F99L/C122S/G151Q/Q175M/Q192A/D217L	79
I640G/F706I/F708L/C731S/G759L/Q783M/Q802S/D828V	I41G/F97I/F99L/C122S/G151L/Q175M/Q192S/D217V	80
I640G/F706S/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802G/D828I	I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G/D217I	81

[0832]

[0833] * 치환을 함유하는 프로테아제 도메인의 서열 번호

[0834] **실시예 2**

[0835] **보체 단백질 C3의 시험관 내 절단**

[0836] 다양한 농도의 프로테아제와 함께 37℃에서 1시간 동안 항온처리 후 측정함으로써 기질 보체 단백질, 인간 C3의 절단에 의해, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 활성을 결정하였다. 검정에서, 신호는 온전한 인간 C3의 존재하에서 생성되고, C3가 절단됨에 따라 손실되었다.

[0837] 2 μM의 혈장 정제된 인간 C3(hC3; Complement Technologies; 텍사스주 테일러 소재)를 변형된 MTSP-1 폴리펩티드(0 - 250 nM)와 함께 50 mM 트리스, pH 8.0, 50 mM NaCl 및 0.01% 트윈-20을 함유하는 완충액에서 37℃에서 1시간 동안 항온처리하였다. EGR-CMK(Haematologic Technologies, EGRCK-01)를 10 μM의 최종 농도로 첨가하여 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 활성 퀜칭하고, hC3/변형된 MTSP-1 폴리펩티드 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 정치시켰다.

[0838] 분해되지 않은 인간 C3의 잔류 수준을 증폭된 발광 근접 균질 상동 검정 스크린(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay Screen)(AlphaScreen®; Perkin Elmer)을 사용하여 정량화하였다. 100 μg/mL의 α-마우스 IgG-코팅된 수용자 비드(Perkin Elmer #6760606)를 50 mM 트리스, pH 8.0, 50 mM NaCl, 0.01% 트윈-20 및 0.2% BSA 중 5 nM 마우스 α -hC3a mAb(Abcam #ab11872-50)와 함께 항온처리하여 수용체 비드 혼합물을 형성하였다. 수용자 비드 혼합물을 빛으로부터 보호하고, 회전 진탕기에 30 내지 60분 동안 놓아두었다. hC3/변형된 MTSP-1 폴리펩티드 반응 혼합물(상기 제조)을 50 mM 트리스, pH 8.0, 50 mM NaCl, 0.01% 트윈-20, 0.2% BSA로 1600배 희석하고, 4 μL의 분취량을 384-웰 옵티플레이트(Optiplate)(Perkin Elmer #6007299)의 웰에 두 세트(in duplicate)로 두었다. 8 μL의 α-hC3 mAb/수용자 비드 혼합물을 8 μL의 25 nM 바이오티닐화된 염소 α-hC3 pAb(Complement Technologies #A213의 바이오티닐화되지 않은 버젼으로부터 Thermo Scientific #21327의 EZ-Link Sulfo-NHS-LC-바이오틴 키트를 사용하여 제조됨)와 함께 항온처리하였다. 이후에, 플레이트를 빛으

로부터 보호하고, 30분 동안 주위 온도에서 항온처리하였다. 이러한 항온처리 후, 4 μL의 100 μg/mL 스트렙타비딘-코팅된 공여자 비드(Perkin Elmer #6760606)를 각각의 웰에 첨가하고, 빛을 차단하고 60분 동안 항온처리하였다. 그 후, 알파스크린 신호(여기 = 680 nm, 방출 = 570 nm)를 Envision 2104 Multilabel 플레이트 판독기(Perkin Elmer)를 사용하여 측정하였다. 이 신호(남은 hC3의 농도([hC3])에 상응함)를 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 농도의 함수([알터라제])로서 플롯팅하고, 이용 가능한 hC3의 50%를 절단하는데 요구되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 농도('알터라제" 농도)(EC_{50}), 힐 기울기(Hill slope)(Hill)뿐만 아니라, 검정에서 최대(Max) 및 최소(Min) 신호를 결정하기 위해, 하기 4개 매개변수 식에 데이터를 피팅 하였다.

$$[hC3] = Min + \frac{Max - Min}{1 + \left(\frac{[\text{알터라제}]}{EC_{50}}\right)^{Hill}}$$

[0839]

[0840] 9개의 상이한 로트의 프로테아제를 사용하여, 서열번호 35에 제시된 서열을 갖는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드에 의한 hC3의 절단을 총 46회 독립적으로 측정하였다. 서열번호 35에 제시된 서열을 갖는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 EC_{50}=13.9 nM(n=235; SD=4.1)를 갖는 서열번호 4에 제시된 참조 MTSP-1 폴리펩티드보다 더 낮은 EC_{50}으로 보체 단백질 C3을 절단하였다. 서열번호 35에 제시된 서열을 갖는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 평균 EC_{50} 값은 6.9 nM(n=46, SD=2.6)인 것으로 결정되었다. C3 절단 반응을 표 15에 제시된 다른 모든 변형된 MTSP-1 폴리펩티드에 대해 1 내지 12회 수행하였다.

[0841] 표 15는 예시적 변형, 및 이들 변형을 함유하는 서열 목록에 제시된 바와 같은 폴리펩티드에 대한 EC_{50}을 나타낸다. 서열 목록은 프로테아제 도메인을 나타내지만, 이들 동일한 돌연변이는 전장의 변형된 MTSP-1, 및 이의 다양한 형태, 및 이의 촉매적 활성 형태에 포함될 수 있는 것으로 이해된다. 제시된 바와 같이, 모두 유리 시스테인 C122S의 치환을 포함하며; 치환은 응집을 감소시키고, 선택적일 수 있다.

[0842] **[표 15]**

[0843] **변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 사용한 hC3 절단**

[0844]

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
4	C122S	13.9
23	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	14.4
24	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	6.68
32	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	2.87
35	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	6.86
36	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	2.85
37	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	5.92
38	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	169
39	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	12
40	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L	1.45

[0845]

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
42	I41D/C122S/G151N/Q192T	85.2
43	I41S/F99L/C122S/G151N/Q192V	34.4
44	I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T	124
45	I41D/Y59F/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	54.9
46	I41D/Y59F/C122S/G151N/Q192T	56.7
47	I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	17.1
48	Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	215
49	Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	13.1
50	Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	8.64
51	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	22.2
52	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	7.88
53	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	9.83
54	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192D	18.3
55	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	5.25
56	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192D	19.9
57	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D	108
58	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	68.6
59	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	22
77	I41T/F97W/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217L	12.1
78	I41G/F97L/F99L/C122S/Q175A/Q192T/D217V	7.75
79	I41G/F97V/F99L/C122S/G151Q/Q175M/Q192A/D217L	9.74
80	I41G/F97I/F99L/C122S/G151L/Q175M/Q192S/D217V	2.84
81	I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G/D217I	6.84
154	F97E/F99L/C122S/D217I/K224N	6.33
155	C122S/G193A	44.7
156	C122S/G193E	119
157	D96_F97delinsWYY/T98P/F99L/C122S	22.6
158	F97D/F99L/C122S/Q192G	78.1
159	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G	35.4
160	C122S/G151N/G193A	85.7
161	H40R/I41H/C122S/G151N	59.6
162	H40R/I41H/F97D/C122S/G151N	110
163	H40R/I41H/F97E/C122S	51.7

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
164	F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	259
165	H40R/I41H/Y60gL/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/D217I/K224S	7.41
166	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151D/Q192G	1530
167	H40R/I41H/F97D/F99L/Q192G	24.1
168	H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192H/D217I/K224R	19.8
169	H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217M/K224R	38
170	H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217R/K224A	25.9
171	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G/D217K/K224A	14.1
172	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217V/K224Y	2.76
173	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175K/Q192G/D217I/K224H	19.4
174	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217S	24.4
175	H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217W/K224R	9.92
176	H40R/I41H/Y60gN/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175K/Q192S/D217S/K224L	187
177	H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217I/K224L	3.72
178	H40K/I41L/Y60gF/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175R	237
179	H40R/I41H/Y60gL/F97D/F99L/C122S/G151N	54.9
180	H40K/I41M/Y60gG/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192R/D217V/K224S	509
181	H40K/I41M/Y60gF/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	589
182	H40R/I41H/F97D/C122S/G151N/Q175M/Q192A/D217S/K224R	470
183	H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217I/K224R	7.94
184	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151D/Q175M/Q192G/D217V	70.8
185	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A/D217N/K224R	563
186	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A/D217N/K224R	540
187	H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192D/D217N/K224R	9.74
188	H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A/D217N/K224R	1290
189	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192D/D217N/K224R	9990
190	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/D217N/K224R	103
191	H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192D/D217N/K224R	9.64
192	H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A/D217N/K224R	1230
193	H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/Q175M/D217N/K224R	144
194	H40R/I41H/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	5860
195	H40R/I41H/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	46
196	H40R/I41H/F97E/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	82.4
197	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192H	179
198	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/L153R	59.9
199	H40R/I41H/F97D/C122S/G151N/L153R/V202M	103
200	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192H/P232S	262
201	H40R/I41H/F97D/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	39.7

[0846]

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
202	H40R/I41H/F97D/C122S/G151N/L153R	126
203	H40K/I41M/F99L/C122S/T150A/G151R/Q192G	110
204	H40R/I41H/F97D/C122S/G133D/G151N	60.4
205	I41R/F99L/C122S/Q192G	53.8
206	H40R/I41H/F99L/C122S/G151K/Q192G	1520
207	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151E/Q175L/Q192E	126
208	K86R/K110R/C122S/K134R/K157R/K224R/K239R	17.3
209	H40R/I41H/K86R/F97D/K110R/C122S/K134R/G151N/K157R/K224R/K239R	304
210	K86R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/K110R/C122S/K134R/K157R/Q175L/Q192E/K224R/K239R	253
211	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217H/K224S	45.2
212	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217I/K224S	19.3
213	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217K/K224A	23.4
214	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217E/K224R	31.2
215	H40R/I41H/F97D/C122S/Q175R/Q192G/D217I/K224Q	93.1
216	H40P/I41R/F99L/C122S/Q192G	62.4
217	H40P/I41R/F99L/C122S/G151K/Q192G	96.1
218	H40R/I41H/F99L/C122S/G151E/Q192G	829
219	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175L/Q192E	163
220	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175T/Q192E	743
221	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175T/Q192D	1620
222	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151E/Q175T/Q192D	1770
223	H40P/I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	442
224	H40P/I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175L/Q192E	212
225	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	311
226	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	622
227	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175T/Q192E	1410
228	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175T/Q192D	9990
229	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	523
230	H40P/I41R/F99L/C122S/G151E/Q192G	153
231	I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151E/Q175T/Q192E	363
232	I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192E	267
233	I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192E	1030
234	H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q175K/Q192G/D217R/K224Q	93.4
235	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G/D217Q/K224R	14.9
236	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192N/D217L/K224R	346
237	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192H/D217K/K224A	137
238	ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G	53.5
239	F97N/ins97aT/T98Y/F99N/C122S	184
240	F97M/ins97aD/T98D/F99L/C122S/Q192T	151

[0847]

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
241	ins97aV/F97Q/T98P/F99L/C122S/Q175F/Q192D	248
242	ins97aD/F97T/T98S/F99L/C122S/Q192E/D217Y/K224R	5000
243	ins97aN/F97H/T98D/F99L/C122S/Q192E/D217Q/K224S	2750
244	F97Q/ins97aT/T98M/C122S/Q192E/D217R/K224L	2450
245	ins97aD/F97Q/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/D217F/K224S	5560
246	ins97aD/F97G/T98N/F99L/C122S/Q192E/D217Y/K224R	9870
247	ins97aE/F97Y/T98S/F99L/C122S/Q192T/D217Q/K224R	249
248	ins97aG/F97N/T98D/F99L/C122S/Q192E/D217H/K224A	2790
249	ins97aA/F97G/T98N/F99L/C122S/Q175M/Q192T/K224A	200
250	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192D	2080
251	I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192D	8370
252	I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175I/Q192E	2070
253	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175I/Q192D	1750
254	S90T/D96A/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	280
255	Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	341
256	ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/Q209L	383
257	Y59F/D96V/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	293
258	D96V/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	258
259	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151S/Q175L/Q192E	274
260	E24K/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/A152S/Q175L/Q192D	291
261	ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/L153Q/Q175L/Q192D	332
262	ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/I136M/L155M/N170D/Q175L/Q192E	429
263	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/A112V/C122S/Q175L/Q192E	288
264	Y59F/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	289
265	Y59F/G60dS/R84H/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/V212I	102
266	Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/L153Q/Q175L/Q192E	237
267	I41R/Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	288
268	I41R/Y59F/G60dS/R84H/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/V212I	143
269	I41R/Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/L153Q/Q175L/Q192E	253
270	I41R/F97W/F99L/C122S/G151N/Q192G	97.3
271	F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q192G	87
272	I41D/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	157
273	I41D/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	148
274	Q38E/H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G	30.9
275	H40R/I41H/F97D/F99L/Q175R/Q192G/D217E/K224R	21.9
276	I41R/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q192G	232
277	ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192E	158
278	I41R/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	187
279	Q38E/H40R/I41H/D60bE/F97D/F99L/C122S/Q192G	28.1

[0848]

[0849]

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
280	Q38E/H40R/I41H/D60bN/F97D/F99L/C122S/Q192G	39.5
281	Q38E/H40R/I41H/D60bK/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	15.3
282	Q38E/H40R/I41H/D60bN/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	9.42
283	Q38R/I41S/D60bH/F60eV/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	35.2
284	Q38G/H40R/I41H/D60bK/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	20.6
285	I41D/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E/Q209L	103
286	Q38G/H40R/I41H/D60bN/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	0.867
287	Q38R/I41S/D60bH/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	22.5
288	H40R/I41H/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217E/K224R	65.8
289	Q38H/I41S/D60bA/F60eV/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192T	7.46
290	Q38E/I41S/D60bH/F60eI/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	10.4
291	Q38R/I41S/D60bH/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	27.3
292	Q38E/I41S/D60bV/F60eK/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192I	20.4
293	Q38R/I41E/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192T	63.3
294	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	2.37
295	Q38H/I41A/D60bA/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	12
296	F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	194
297	ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	38.5
298	Q38G/H40R/I41H/D60bN/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	11.9
299	Q38G/H40R/I41H/D60bK/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	21.3
300	Q38E/H40R/I41H/D60bK/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	16.6
301	Q38H/I41S/D60bA/F60eV/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T	14.2
302	Q38E/I41S/D60bH/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192V	11.5
303	Q38R/I41S/D60bH/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	32.9
304	Q38E/I41S/D60bV/F60eK/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192I	19.1
305	Q38R/I41E/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T	105
306	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	7.74
307	Q38H/I41A/D60bA/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	14.2
308	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q1	29.8

[0850]

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
	75L/Q192E	
309	Q38H/I41S/D60bV/F60eQ/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192I	5.95
310	Q38H/I41A/D60bV/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	7.64
311	Q38H/I41A/D60bV/F60eT/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	1.39
312	Q38H/I41A/F60eA/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	5.93
313	Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	5.38
314	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	3.82
315	Q38H/I41A/D60bT/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	2.28
316	Q38H/I41S/D60bS/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	8.35
317	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	45.4
318	Q38R/I41T/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	30.6
319	Q38S/I41S/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S	6.26
320	Q38H/I41T/D60bV/F60eQ/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	4.93
321	Q38G/H40R/I41H/D60bH/F60eK/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/V183A/Q192G	27.7
322	Q38H/I41A/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	3.9
323	Q38L/I41T/D60bR/F60eL/Y60gM/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	23.7
324	Q38F/I41S/D60bF/F60eR/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192V	1.96
325	Q38V/I41S/D60bT/F60eT/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175H/Q192S	18.5
326	Q38W/I41A/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151T/Q175S/Q192D	68
327	Q38T/I41S/D60bV/F60eR/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192V	15.7
328	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175A/Q192D	67.8
329	Q38H/I41S/D60bT/F60eT/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192V	5.08
330	Q38Y/I41A/D60bL/F60eQ/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A	1.53
331	Q38L/I41T/D60bA/F60eL/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175M/Q192T	20.2
332	Q38R/I41S/D60bY/F60eD/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A	3.22

[0851]

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
333	Q38W/I41S/D60bG/F60eI/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192D	43.1
334	Q38T/I41S/D60bG/F60eM/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192S	28.8
335	I41T/D60bW/F60eH/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	3.1
336	Q38D/I41S/D60bT/F60eR/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151K/Q175S/Q192V	48.1
337	Q38H/I41S/D60bF/F60eV/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A	1.57
338	Q38L/I41A/D60bH/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151Q/Q175A/Q192G	5.73
339	Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	8.28
340	Q38H/I41A/D60bV/F60eI/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	2.91
341	Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	12.1
342	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	12.6
343	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175A/Q192D	22.6
344	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	6.06
345	Q38H/I41A/D60bT/F60eH/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	6.95
346	D60bY/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	4.1
347	I41T/D60bY/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	3.88
348	Q38E/I41S/D60bT/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	32.7
349	Q38H/I41A/D60bK/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	22.3
350	Q38H/I41S/D60bA/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/Q209L	16.9
351	Q38H/I41A/D60bT/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	6.54
352	Q38K/I41S/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	43
353	Q38F/I41A/D60bT/F60eG/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	1.25
354	Q38H/I41A/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A	3.09
355	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A	2.71
356	Q38H/I41A/D60bV/F60eA/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	1.57
357	Q38E/I41V/D60bF/F60eK/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q1	14.2

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
	75L/Q192G	
358	Q38H/H40P/I41A/F60eQ/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	5.04
359	Q38R/I41V/D60bV/F60eV/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	18.3
360	Q38L/H40P/I41T/D60bV/F60eH/Y60gL/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A	6.47
361	Q38H/I41A/D60bV/F60eH/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	5.31
362	Q38H/I41S/D60bA/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	10.9
363	Q38R/I41T/D60bH/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	26.2
364	Q38H/I41S/D60bT/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	15.4
365	Q38K/I41T/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A	37.8
366	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	14.6
367	Q38L/I41T/D60bV/F60eH/Y60gL/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192S	13.1
368	ins97aA/F97G/T98L/C122S/Q175M/Q192A/D217I/K224R	0.866
369	Q38H/I41A/D60bY/F60eT/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	4.77
370	ins97aY/F97H/F99L/C122S/Q175M/Q192A/D217V	5.72
371	ins97aL/F97Q/T98G/F99L/C122S/Q175M/Q192S/D217I	6.67
372	ins97aY/F97G/T98V/C122S/Q175M/Q192S/D217V	2.42
373	Q38Y/I41S/D60bR/F60eE/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	25
374	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V	20.2
375	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V	7.43
376	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192D	22.5
377	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	6.78
378	Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	13.8
379	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	10.6
380	Q38H/I41A/D60bV/F60eI/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	6.42
381	Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	22.9
382	Q38H/I41S/L52M/D60bG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117K/C122S/I136L/Q192G/D217A	22
383	Q38E/I41A/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/Q209L/D	10.2

[0852]

[0853]

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
	217H	
384	I41S/D60bT/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217H	27.7
385	I41T/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217I	4.52
386	Q38H/I41S/D60bS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117L/C122S/I136T/Q192G/D217I	2.43
387	Q38R/I41T/D60bT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217N/L233Q	39.8
388	Q38H/I41A/D60bW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136M/Q192G/D217N	3.06
389	Q38H/I41S/P49Q/D60bS/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217Q	48.3
390	Q38H/I41S/D60bT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217S	22.2
391	Q38H/I41S/D60bS/F93L/D96Y/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136F/Q192G/D217V	9.56
392	Q38H/I41T/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136F/L153P/Q192G/D217Y	25.5
393	Q38H/I41S/D60bT/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/S115N/C122S/Q192V/F208L/D217Q	45.8
394	Q38K/I41T/D60bY/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136T/Q192G/F208V/D217R	19.5
395	Q38H/I41S/D60bS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217V	7.05
396	Q38H/I41S/D60bG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117T/C122S/N164D/Q192G/D217E	10.3
397	Q38K/I41S/D60bV/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117T/C122S/Q145E/Q175L/Q192G	11.8
398	Q38H/I41S/D60bT/F60eT/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V	5.52
399	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	15.4
400	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	5.93
401	Q38H/I41S/L52M/D60bH/D96V/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/T150A/Q192G/Q209L/D217T	16.9
402	I41S/D60bS/D96V/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/F208L/D217N	52.4
403	Q38H/I41S/D60bT/S90T/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/S127N/I136F/Q192G/D217Q	21.2
404	Q38H/I41S/D60bT/F93S/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136L/Q192G/D217A	37
405	I41S/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217N	20.6
406	L33M/Q38H/I41A/D60bA/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217N	50
407	Q38H/I41S/D60bY/D96Y/ins97aV/F97D/T98P/F99L/L106M/C122S/I136M/Q192G/Q209L/D217T	1.97

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
408	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	2.23
409	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aA/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	7.09
410	Q38H/I41T/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	9.75
411	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96Y/ins97aI/F97E/T98N/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192V	4.36
412	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96S/ins97aR/F97A/T98S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T	2.07
413	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	1.51
414	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	5.53
415	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/ins97aV/F97E/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	4.62
416	Q38H/I41S/D60bA/Y60gG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143T/G151N/Q175L/Q192A	4.22
417	Q38H/I41S/D60bT/F60eH/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192S	21
418	Q38H/I41S/D60bS/F60eQ/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192T	12.9
419	Q38H/I41S/D60bF/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151N/Q175L/Q192G	3.07
420	Q38H/I41S/D60bF/F60eQ/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143A/G151N/Q175L/Q192A	4.58
421	Q38H/I41S/D60bT/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151Q/Q175L/Q192G	6.69
422	Q38H/I41S/D60bQ/F60eQ/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151Q/Q175L/Q192G	8.5
423	Q38H/I41S/D60bS/F60eQ/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143A/G151N/Q175L/Q192G	26.3
424	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96Q/F97E/ins97aD/T98S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192R	4.6
425	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97D/ins97aE/T98S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192A	1.17
426	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/ins97aG/F97D/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	1.59
427	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	6.86
428	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	1.57
429	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	2.52
430	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	4.9
431	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/ins97aV/F97E/T98G/F99L/C1	4.13

[0854]

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
	22S/G151N/Q175L/Q192D	
432	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	1.11
433	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	2.54
434	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	1.83
435	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	3.72
436	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	3.04
437	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	7.04
438	I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	6.33
439	Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	66.7
440	Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	3.83
441	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	3.19
442	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	25.7
443	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	7.82
444	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192E	11.5
445	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192E	4.86
446	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192E	11.9
447	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L	1.31
448	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	4.07
449	Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	10.4
450	Q38H/I41S/D60bT/F60eG/Y60gW/D96V/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	4.47
451	Q38K/I41G/F60eG/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	62.7
452	Q38Y/I41E/D60bS/F60eV/Y60gF/D96W/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	227
453	Q38H/I41S/D60bT/F60eG/D96Y/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	9.56
454	Q38V/I41G/F60eG/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	27.4

[0855]

[0856]

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
455	Q38Y/I41A/D60bT/F60eG/Y60gW/D96V/F97N/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	5.06
456	Q38H/I41S/D60bT/F60eG/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151Q/Q175L/Q192D	34.2
457	Q38K/I41G/D60bT/F60eG/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	27.4
458	Q38K/I41G/D60bT/F60eG/Y60gW/D96L/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	12.5
459	Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	45.9
460	Q38E/I41S/D60bW/F60eG/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	22.3
461	Q38M/I41S/F60eH/Y60gW/D96Y/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	21.6
462	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97D/ins97aE/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192R	13.1
463	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97E/ins97aT/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G	16.9
464	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97E/ins97aS/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G	21.3
465	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96W/F97D/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	5.28
466	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aE/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192R	7.16
467	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96W/F97D/ins97aT/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	4.9
468	Q38H/I41S/D60bT/F60eK/Y60gF/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	20.6
469	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97S/ins97aH/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	3.14
470	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aN/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G	3.76
471	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97S/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	5.17
472	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	3.13
473	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97N/ins97aE/T98S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	4.53
474	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97R/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	5.71
475	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192V	24.5
476	Q38Y/I41S/D60bV/F60eR/Y60gF/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	5.25
477	Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	19.1
478	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G1	5.12

[0857]

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
	51N/Q175L/Q192D	
479	Q38H/I41S/F60eT/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	35.7
480	Q38H/I41S/D60bT/F60eK/D96V/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	13.3
481	I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	9.47
482	Q38Y/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	47.7
483	Q38Y/I41S/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	10.4
484	Q38Y/I41S/D60bT/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	3.08
485	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	16.4
486	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	15.9
487	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	3.27
488	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	10.8
489	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/C122S/G151N/Q175L/Q192D	33.6
490	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q192D	56.7
491	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L	1.08
492	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	3.75
493	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/M117K/C122S/G151H/Q175L/Q192D	4.75
494	L36Q/Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	5.49
495	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/T150S/G151H/Q175L/Q192D/Q209L	2.88
496	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	1.43
497	I41G/F97A/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192G/D217L	47.8
498	I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T	84.4
499	I41R/F97A/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192G/D217Q	401
500	I41S/F97E/F99L/C122S/G151N/Q175G/Q192R/D217A	74.3
501	I41G/F97S/F99L/C122S/G151T/Q175R/Q192A/D217Y	52.8
502	I41G/F97L/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192V/D217R	34
503	I41G/F97T/F99M/C122S/G151D/Q175T/Q192T/D217V	45.6
504	I41G/F97L/F99L/C122S/G151T/Q175M/Q192D/D217M	36.8

[0858]

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
505	F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T	524
506	I41G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T	108
507	I41G/F97S/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T	860
508	I41G/F97S/F99L/C122S/Q175I/Q192T/D217T	155
509	I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217T	105
510	I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/D217T	107
511	I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T	97.7
512	F97R/ins97aT/T98V/C122S/Q175M/Q192T/D217S	42.2
513	F97V/ins97aH/T98R/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217S	905
514	F97Q/F99L/C122S/Q175N/Q192V/D217G	3670
515	F97L/ins97aM/T98N/F99L/C122S/Q175T/Q192T/D217S	256
516	F97S/ins97aN/T98G/F99M/C122S/Q175T/Q192T/D217S	2400
517	I41T/F97H/F99L/C122S/G151N/Q175H/Q192V/D217L	131
518	I41R/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175T/Q192T/D217I	159
519	I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217H	49.4
520	I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V/D217L	88
521	I41E/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175G/Q192T/D217V	13
522	I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T/D217A	70.9
523	I41E/F97A/F99M/C122S/G151N/Q175R/Q192S/D217E	485
524	I41G/F99L/C122S/Q175I/Q192T/D217T	81.8
525	I41G/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217T	44.7
526	I41G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T	51.6
527	F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217H	91.6
528	I41E/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217H	27.1
529	I41E/F97V/F99L/C122S/Q175L/Q192S/D217H	44.3
530	I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q192S/D217H	42.2
531	I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/D217H	16.5
532	I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S	51.2
533	F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V/D217L	137
534	I41D/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V/D217L	31.6
535	I41D/F97R/F99L/C122S/Q175R/Q192V/D217L	50.6
536	I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q192V/D217L	42.3
537	I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/D217L	19.4
538	I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V	79.4
539	I41E/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175G/Q192T	41.1
540	I41D/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T/D217A	30.5
541	I41D/F97T/F99L/C122S/Q175S/Q192T/D217A	52.1
542	I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217A	70.4
543	I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/D217A	25.5
544	I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T	56.7

[0859]

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
545	F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T/D217A	172
546	I41S/F97Q/F99L/C122S/Q175W/Q192V/D217R	50.6
547	I41G/F97L/F99L/C122S/G151N/Q192V/D217L	112
548	I41G/F97A/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192S	73.1
549	I41G/F97V/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217V	30.5
550	I41D/F97R/F99L/C122S/Q175L/Q192T/D217I	5.72
551	I41E/F97S/F99L/C122S/Q175L/Q192V/D217A	89.9
552	F97L/F99L/C122S/Q175K/Q192V/D217M	463
553	F97E/F99L/C122S/G151A/Q192V	1040
554	F97E/F99L/C122S/Q175H/Q192V/D217P	7770
555	F97R/ins97aI/T98P/C122S/Q175M/Q192V/D217I	23.6
556	I41D/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217A	45.1
557	I41D/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T	28.6
558	I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q192T	84.3
559	I41D/F99L/C122S/G151N/Q192T	47
560	I41D/F99L/C122S/Q175S/Q192T	27.4
561	I41D/F99L/C122S/Q192T	59.4
562	Q38R/I41G/Y60gG/F99M/C122S/G151N/Q192R	147
563	Q38K/I41G/Y60gG/F99L/C122S/G151N/Q192H	17.9
564	Q38L/I41R/Y60gF/F99L/C122S/G151N/Q192A	151
565	Q38K/I41D/Y60gG/F99L/C122S/G151N	52.7
566	Q38R/I41R/Y60gF/F99L/C122S/G151N/Q192G	197
567	Q38S/I41S/Y60gW/F99L/C122S/G151D/Q192T	15
568	Q38K/I41G/Y60gW/F99L/C122S/G151N/Q192A	9.96
569	Q38H/I41S/Y60gW/C122S/G151H/Q192A	8.96
570	Q38K/I41S/Y60gW/F99L/C122S/G151N/Q192G	35.1
571	Q38F/I41S/Y60gA/C122S/G151N/Q192R	33.1
572	Q38R/I41S/Y60gW/F99L/C122S/G151N/Q192E	116
573	Q38K/I41R/Y60gG/F99L/C122S/G151N/Q192G	335
574	Q38R/I41R/F99L/C122S/G151N/Q192G	248
575	Q38R/I41R/Y60gL/F99L/C122S/G151N/Q192G	388
576	I41E/C122S/G151N/Q175L/Q192A	45
577	I41S/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G	62
578	I41E/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A	28.5
579	I41S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V	20.9
580	I41G/F99L/C122S/G151N/Q192A	61
581	I41S/F99M/C122S/G151N/Q175G/Q192R	95.3
582	I41E/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192H	102
583	I41S/F99M/C122S/G151N/Q175E/Q192R	297
584	I41E/F99L/C122S/G151N/Q192V	156

[0860]

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
585	I41E/F99L/C122S/G151N/Q192S	112
586	I41S/F99L/C122S/G151N/Q175P/Q192V	35.8
587	I41E/F99L/C122S/G151N/Q175G/Q192T	30.2
588	I41S/C122S/G151N/Q175R/Q192R	134
589	I41S/F99M/C122S/G151N/Q175P/Q192S	139
590	I41S/C122S/G151N/Q175D/Q192R	96.8
591	I41E/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192T	155
592	I41G/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192A	74.5
593	F99L/C122S/G151N/Q192T	225
594	I41D/F99L/C122S/G151N	16.9
595	I41S/F99L/C122S/Q175P/Q192V	64.3
596	I41S/F99L/C122S/G151N/Q175P	13.9
597	I41E/F99L/C122S/Q175G/Q192T	33.9
598	I41E/F99L/C122S/G151N/Q175G	20
599	I41D/Y59F/F99L/C122S/G151N/Q192T/V213A	414
600	I41D/G43A/F99L/C122S/G151N/Q192T/P232S/K239R	37.6
601	I41D/G43A/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	45
602	I41D/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	51.5
603	I41D/D96E/C122S/G151N/Q192T	78.8
604	I41D/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217E	27.6
605	I41D/F99L/M117T/C122S/G151N/Q192T/A204D/D217E	25.3
606	I41D/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217E	22
607	I41D/F99L/C122S/I136M/G151N/Q192T/D217L/K224R	32.2
608	I41D/F60eI/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	47.9
609	I41D/C122S/G151N/Q192T/D217E	34.2
610	D96E/C122S/G151N/Q192T	298
611	Y59F/C122S/G151N/Q192T	288
612	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	7.34
613	I41S/ins97aV/C122S/Q192D	336
614	I41S/F97L/F99L/C122S/Q192S	19.1
615	I41T/F97R/ins97aV/T98L/C122S/Q192S	13.2
616	I41S/F97V/T98N/F99L/C122S/Q192S	29.4
617	I41S/F97G/ins97aA/T98L/C122S/Q192A	6.75
618	I41S/F97D/F99L/C122S/Q192V	31
619	I41E/F97L/F99L/C122S/Q192A	47.4
620	I41S/F97A/ins97aV/T98L/C122S/Q192A	5.3
621	I41S/F97del/T98S/F99L/C122S/Q192S	23.2
622	I41A/Y60gW/D96F/F97G/F99M/C122S/Q175W/Q192A	4.06
623	I41G/Y60gW/F99L/C122S/Q175R/Q192S	6.95
624	I41A/Y60gW/ins97aE/F99L/C122S/Q175M/Q192T	8.9

[0861]

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
625	I41T/ins97aA/F99Y/C122S/Q175L/Q192A	28
626	I41A/ins97aY/F99L/C122S/Q175R/Q192H	14.8
627	I41S/ins97aT/F99L/C122S/Q175R/Q192H	27.5
628	I41S/Y60gW/ins97aN/F99L/C122S/Q175R/Q192T	12
629	Q38H/I41S/D96S/ins97aK/C122S/G151N/Q192A	16.7
630	Q38H/I41A/D96A/ins97aA/C122S/G151D/Q192T	9.25
631	Q38H/I41S/D96Q/ins97aT/C122S/G151N/Q192A	17.9
632	Q38H/I41T/D96M/ins97aA/C122S/G151D	10.8
633	Q38Y/I41A/D96I/ins97aQ/C122S	4.26
634	Q38H/I41S/D96K/ins97aT/C122S/G151K/Q192A	19.2
635	Q38W/I41S/D96R/ins97aA/C122S/G151N/Q192A	9.5
636	Q38H/I41A/D96R/ins97aQ/C122S	7.6
637	Q38F/I41V/D96Q/ins97aT/C122S/G151D	9.89
638	L33M/Q38F/I41S/D96A/ins97aW/C122S/G151N/Q192S	10.6
639	Q38H/I41S/D96V/ins97aA/C122S/G151N/Q192A	16
640	Q38H/I41T/D96K/ins97aL/C122S/G151N/Q192A	44.7
641	Q38H/I41S/D96Q/ins97aA/C122S/Q192T	10.2
642	Q38W/I41V/D96R/ins97aA/C122S/G151N	4.49
643	Q38Y/I41T/D96M/ins97aS/C122S/G151N	12.5
644	Q38H/I41S/D96K/ins97aS/C122S/G151P/Q192S	25.6
645	Q38H/I41S/D96G/ins97aG/C122S/G151N/Q192A	34.6
646	Q38H/I41S/D96K/ins97aD/C122S/G151N/Q192S	26.8
647	I41S/D96E/ins97aG/C122S/G151Q/Q192A	44.4
648	I41S/Y59F/ins97aV/C122S/G187D/Q192V/D217V	8.35
649	A35V/I41S/Y59F/C122S/Q192D/D217V	39.8
650	I41S/F93L/ins97aV/C122S/Q192V/D217V	9.82
651	I41S/S90P/ins97aV/C122S/Y146E/Q192N/D217V	6.47
652	I41S/S90T/ins97aV/C122S/Q192N/D217V	13.4
653	I41S/S90T/ins97aV/C122S/Q192V/D217V	10.5
654	I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Q192G	25.6
655	I41S/Y59F/F97S/ins97aV/S116Y/C122S/Q192G/D217V	8.22
656	I41S/ins97aV/C122S/Q192G/Q209L	33.4
657	Q38H/I41S/ins97aV/A112V/C122S/Q192A/Q209L	10.9
658	I41S/ins97aV/C122S/Q192V/D217V	11
659	I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Q192A	16.6
660	I41A/F97G/ins97aM/T98L/C122S	40.1
661	I41G/F97E/F99L/C122S/Q192A	30.1
662	I41S/F97V/ins97aV/T98P/C122S	30.9
663	I41S/T98S/F99L/C122S/Q192A	17.4
664	I41S/F97Q/F99L/C122S/Q192S	53.5

서열 번호*	키모트립신 번호 매김 변형	EC_{50} (nM)
665	I41G/F97L/F99L/C122S/Q192S	41.4
666	I41S/F97G/ins97aA/T98P/C122S/Q192A	57.2
667	I41A/F97G/ins97aV/T98E/C122S	18.1
668	I41A/F97S/ins97aA/C122S	19.8
669	I41A/F97W/T98S/F99L/C122S/Q192A	27
670	I41L/N95D/D96T/F97W/F99L/C122S/Q192A	62.6
671	I41T/Y60gL/N95D/D96F/F97S/F99L/C122S/Q175S/Q192A	247
672	I41A/Y60gW/N95D/D96F/F97G/F99L/C122S/Q175H/Q192A	17.5
673	I41A/Y60gW/F99L/C122S/Q175T/Q192A	17.6
674	Q38M/I41T/D96M/ins97aH/C122S/G151E	19.1
675	Q38H/I41T/D96R/ins97aG/C122S/G151S	54.1
676	I41S/D60bY/ins97aV/T98N/C122S/Q192H	8.1
677	I41S/Y59F/D60bY/ins97aV/C122S/Q192G	5.24
678	I41S/D60bY/ins97aV/A112V/C122S/Q192G/Q209L	4.76
679	A35T/I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Y146F/V183A/Q192G/R235H	18.4
680	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175H/Q192D	195
681	I41S/ins97aV/C122S/N164D/Q192G/R235H	46.4
682	I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Q192G/N223D	34.1
683	I41S/ins97aV/C122S/N164D/Q192G/R235L	49.7
684	I41S/Y59F/F97Y/ins97aV/C122S/Q192G	29.1
685	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192V	32.3
686	I41S/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217V	3.19
687	I41S/F97L/F99L/C122S/G151N/Q192G/D217V	11.9
688	I41S/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A/D217L	11.2
689	I41G/F97R/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217V	4.18
690	I41T/F97L/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192S/D217W	24.2
691	I41D/F97T/F99M/C122S/Q192V/D217M	63.8

[0862]

[0863] * 치환을 함유하는 프로테아제 도메인의 서열번호; 이들 치환은 전장 MTSP-1 및 이의 촉매적 활성 단편을 포함하는 다른 변이체에 포함될 수 있는 것으로 이해된다.

[0864] 이들 관심 대상 중에서, 예를 들어 다음과 같이 hC3 절단에 대해 10 미만의 EC_{50}을 갖는 것들이 있지만, 이에 한정되지 않는다:

[0865]

EC_{50} (nM)	돌연변이 스트링(string)	서열 번호
0.866	ins97aA/F97G/T98L/C122S/Q175M/Q192A/D217I/K224R	368
0.867	Q38G/H40R/I41H/D60bN/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	286
1.08	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L	491
1.11	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	432
1.17	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97D/ins97aE/T98S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192A	425
1.25	Q38F/I41A/D60bT/F60eG/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	353
1.31	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L	447
1.39	Q38H/I41A/D60bV/F60eT/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	311
1.43	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	496
1.45	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L	40
1.51	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	413
1.53	Q38Y/I41A/D60bL/F60eQ/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A	330
1.57	Q38H/I41S/D60bF/F60eV/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A	337
1.57	Q38H/I41A/D60bV/F60eA/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	356
1.57	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	428
1.59	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/ins97aG/F97D/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	426
1.83	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	434
1.96	Q38F/I41S/D60bF/F60eR/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192V	324
1.97	Q38H/I41S/D60bY/D96Y/ins97aV/F97D/T98P/F99L/L106M/C122S/I136M/Q192G/Q209L/D217T	407
2.07	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96S/ins97aR/F97A/T98S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T	412
2.23	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	408
2.28	Q38H/I41A/D60bT/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	315
2.37	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	294
2.42	ins97aY/F97G/T98V/C122S/Q175M/Q192S/D217V	372
2.43	Q38H/I41S/D60bS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117L/C122S/I136T/Q192G/D217I	386
2.52	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	429

EC_{50} (nM)	돌연변이 스트링(string)	서열 번호
2.54	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	433
2.71	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A	355
2.76	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217V/K224Y	172
2.84	I41G/F97I/F99L/C122S/G151L/Q175M/Q192S/D217V	80
2.85	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	36
2.87	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	32
2.88	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/T150S/G151H/Q175L/Q192D/Q209L	495
2.91	Q38H/I41A/D60bV/F60eI/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	340
3.04	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	436
3.06	Q38H/I41A/D60bW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136M/Q192G/D217N	388
3.07	Q38H/I41S/D60bF/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151N/Q175L/Q192G	419
3.08	Q38Y/I41S/D60bT/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	484
3.09	Q38H/I41A/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A	354
3.1	I41T/D60bW/F60eH/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	335
3.13	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	472
3.14	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97S/ins97aH/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	469
3.19	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	441
3.19	I41S/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217V	686
3.22	Q38R/I41S/D60bY/F60eD/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A	332
3.27	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	487
3.72	H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217I/K224L	177
3.72	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	435
3.75	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	492
3.76	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aN/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G	470
4.53	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97N/ins97aE/T98S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	473
5.92	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	37
6.86	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35

[0866]

[0867] **실시예 3**

[0868] **C3에서 표적화된 Q H A R ↓ A S H L 부위에서의 절단의 확인**

[0869] 2개의 독립된 분석 방법을 사용하여 변형 Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D를 함유하는 MTSP-1 프로테아제 도메인 변이체에 의한 C3의 절단 부위(들)를 특성화하였다: (a) 1-40 kDa 범위의 방출된 펩티드를 확인하여 MALDI-MS에 의한 절단 생성물의 직접 분석, 및 (b) 네오-N-말단을 함유하는 생성물 펩티드의 서열 분석을 이용한 표지된 단백질분해성 소화물의 LC-탠덤(tandem) MS. 이들 실험을 다음과 같이 수행하였다:

[0870] (a) C3(PBS 완충액 중 1 mg/ml)을 u-PA 프로테아제 변이체와 함께 1:50의 효소 대 기질 비로 총 1시간 동안 항온처리하였다. 샘플(50 μl)을 이들 반응으로부터 0, 5, 10, 20, 40, 및 60분째에 제거하고, 1 μl의 1% TFA를 첨가하고 드라이 아이스에서 급속 동결시켜 각각의 샘플에서 절단 반응을 종결시켰다. 이후에, 샘플을 25 mM TCEP(37℃에서 1hr)로 환원시킨 다음, C18 고체상 추출(Agilent Omix)을 통해 탈염시켰다. 생성된 절단 생성물을 MALDI-MS(ABI 4700)로 직접 분석하였다. 0분 후의 각각의 시점에서, MW 8289 ±1 Da의 단편이 관찰되었으며, 이는 C3의 QHAR|ASHG 부위에서 아르기닌에서의 절단을 나타낸다. 이들 반응에서 추가의 C3 절단 부위는 관찰되지 않았다.

[0871] (b) C3/프로테아제 변이체 혼합물(10 μl)을 6M 구아니딘에서 변성시킨 다음, 시스테인 측쇄를 환원시키고(30

mM TCEP) 알킬화하였다(요오도아세트아미드). 라이신 측쇄의 ε-아미노 그룹을 O-메틸이소우레아(3 μl OMU, 8 μl 1M NaOH, 65℃에서 15분; 2 μl 1:1 TFA-물로 퀜칭시킨 후, SPE 정화)로 처리하여 차단시킨 후, 펩티드 아미노 말단을 SulfoNHS-SS-바이오틴(50 mM HEPES, 250 uM 바이오틴 시약, 실온에서 30분)으로 표지하였다. 트립신 또는 Glu-C로 단백질분해성 분해 후, 바이오틴-표지된 펩티드를 아비딘 비드로 포획하였다. 바이오틴 표지의 절단은 환원(TCEP)으로 달성하여, N-티오아실 표지를 갖는 네오-N-말단 펩티드 분획을 얻었다. 이러한 펩티드 분획을 LC-탠덤 MS(Thermo LTQ-XL)으로 분석하고; 확인된 주요 C3-관련 구성성분은 펩티드(N-티오아세틸)-ASHGLAR이었으며, 이는 C3의 QHAR|ASHG 부위에서의 절단을 나타낸다.

[0872] Q H A R ↓ A S H L 737-744

[0873] P4 P3 P1 ↓ P1' P4'.

[0874] **실시예 4**

[0875] **사이노몰구스 원숭이 혈장에서의 MTSP-1 변이체의 생체 외 약력학적(AD) 분석**

[0876] 야생형 및 변형된 MTSP-1 폴리펩티드에 의한 항-응고, EDTA-처리된 사이노몰구스 원숭이 혈장에서의 C3의 절단을 후술한 바와 같이 측정하였다. C3 ELISA를 사용하여 "시험" 항-응고된 혈장에서 C3의 50%를 절단하는데 필요한 야생형 및 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 유효 용량(ED_{50})을 측정하였다. 절단 반응물은 80% 혈장을 함유하였으며, 프로테아제가 없는 대조군 이외에 9개의 상이한 농도에서 각각의 프로테아제를 분석하였다. 이 반응물에 사용된 야생형 MTSP-1의 최고 농도는 6 μM이었고, 다음 8개 농도를 1.5배로 순차적 희석에 의해 제조하였다. MTSP-1 변이체 단백질에 사용된 최대 농도는 150 nM이었으며, 야생형 단백질과 마찬가지로, 다음 8개의 농도를 1.5배로 순차적 희석에 의해 제조하였다. 시험 프로테아제의 첨가 후, 반응물을 37℃에서 10분 동안 항온처리하였다. 이어서, 프로테아제 억제제 10 μM EGR-CMK(Glu-Gly-Arg-클로로메틸 케톤)을 첨가하여 반응물을 신속하게 퀜칭시키고, 퀜칭된 샘플을 실온에서 30분 동안 둔 다음 C3 ELISA를 수행하였다. 절단 반응물을 BSA-PBST에 1:2700으로 희석시키고, 절단되지 않은 C3을 염소 항 huC3(A213 CompTech)로 "포획"하고(미세역가 플레이트에 흡착됨) 1% BSA-PBST 중 0.5 μg/ml의 MAB 항-huC3a(Abcam ab11872)로 "검출"하였다. 그 후, 제조업체의 지시에 따라 염소 항 마우스 HRP 접합체 및 WesternBright Sirius 웨스턴 블롯팅 검출 키트를 사용하여 ELISA를 "전개(developed)"하였다.

[0877] [표 16]

표 16. 사이노몰구스 원숭이 혈장에서 변형된 MTSP-1 폴리펩타이드를 사용한 hC3 절단		
키모트립신 번호매김	서열 번호*	ED_{50} 80% 사이노몰구스 혈장 (nM)
C122S 를 갖는 야생형 MTSP-1 프로테아제 도메인	4	2800
I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	21	2200
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	22	101
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	23	195
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	24	76
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	25	152
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	26	136
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	27	118
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	28	133
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	29	37
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	30	85
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/F97W/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	31	73
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	32	58
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins97aV/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	33	133
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins97aG/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	34	70
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35	92
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	36	103
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	37	37

[0878]

[0879] * 치환을 함유하는 프로테아제 도메인의 서열번호

[0880] **실시예 5**

[0881] **사이노몰구스 원숭이 유리체액에서의 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 생체 외 안전성**

[0882] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 생체 외 안정성을 사이노몰구스 원숭이 유리체액 또는 인산염 완충 식염수(PBS) 음성 대조군에서 평가하였다. 유리체액에서 안전성을 나타내는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 AMD의 치료에 사용될 수 있다.

[0883] 50 mM 트리스 pH 8.0, 50 mM NaCl 및 0.01% 트윈-20을 함유하는 완충액 또는 PBS 대조군 중 80% 사이노몰구스 유리체액(BioChemed로부터 구입; 제품 번호 BC7615-V1, BC60815-V1, BC33115-V6)을 변형된 MTSP-1 폴리펩티드와 함께 0.1 μM의 최종 농도로 항온처리하였다. 혼합물을 37℃에서 7일 동안 항온처리하였다. 잔류 프로테아제 활성을 50 mM 트리스, pH 8.0, 50 mM NaCl, 0.01% 트윈-20 중 100 μM 형광성 기질 AGR-ACC(7-아미노-4-카바모일메틸-쿠마린)으로 검정하고, 결과를 여기 파장=380 nm 및 방출 파장=460 nm에서 평가하였다. 결과는, 서열번호 35, 38-40 및 47-56에 제시된 서열을 갖는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 사이노몰구스 혈장 및 PBS에서 항온처리한 후 유사한 잔류 활성(즉, 안전성)을 나타냄을 보여준다. 결과는 하기 표 17에 제시되어 있다.

[0884] [표 17]

표 17: 유리체액에서 MTSP-1 폴리펩타이드의 안전성			
		7 일째 활성 (%)	
키모트립신 번호매김	서열 번호*	유리체	PBS
C122S 를 갖는 야생형 MTSP-1 프로테아제 도메인	4	59	63
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35	92	94
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	38	73	91
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	39	77	85
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L	40	18	23
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	47	86	87
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	48	76	78
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	49	87	81
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	50	85	91
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	51	85	93
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	52	19	34
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	53	66	82
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192D	54	94	98
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	55	74	87
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192D	56	90	94

[0885]

[0886] * 교체를 함유하는 프로테아제 도메인의 서열번호

[0887] 7일 및 28일 후 구입한 사이노몰구스 원숭이 유리체액에서 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 생체 외 안전성을 상기와 같이 평가하였다. 결과는 본원에 제공되는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 유리체액에서 적어도 7일 동안 비교적 안정함을 보여준다. 결과는 하기 표 18에 제시되어 있다.

[0888] [표 18]

표 18		37°C 에서 활성 (%)	
키모트립신 번호매김	서열 번호*	7 일째	28 일째
C122S 를 갖는 야생형 MTSP-1 프로테아제 도메인	4	67	47
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35	91	68
I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T	41	100	91
I41D/C122S/G151N/Q192T	42	71	35
I41S/F99L/C122S/G151N/Q192V	43	79	ND
I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T	44	91	90
I41D/Y59F/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	45	85	ND
I41D/Y59F/C122S/G151N/Q192T	46	88	86
Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D	57	95	80
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	58	96	75
Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	59	92	63

[0889]

[0890] * 교체를 함유하는 프로테아제 도메인의 서열번호

[0891] **실시예 6**

[0892] **인간 혈장에서의 생체 외 약력학적 활성**

[0893] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드(또는 완충액)의 연속 희석물을 인간 혈장(~ 8 μM 내인성 C3 함유)에 첨가하여 6000, 4000, 2667, 1778, 1185, 790, 527, 351, 234 또는 0 nM 농도의 각각의 변이체 폴리펩티드 및 80% 인간 혈장을 함유하는 반응 혼합물을 생성하였다. 150, 100, 67, 44, 30, 20, 13, 9, 6 또는 0 nM의 농도로 존재하는 야생형 MTSP를 갖는 야생형 MTSP에 대해 유사한 반응 혼합물을 제조하였다. 이들 반응 혼합물을 37℃에서 1시간 동

안 항온처리하고, 10 μM EGR-CMK로 퀜칭하였다. 각각의 반응 혼합물을 1% BSA를 함유하는 PBST 완충액에 1:15,625로 희석하고, 혼합물 중 남아있는 절단되지 않은 C3 농도를 mAb 항-huC3a(Abcam ab11872)를 사용하여 "검출"하고, 검정 신호를 HRP 접합체 염소 항 마우스-HRP(JIR 115-035-003) 및 WesternBright Sirius 웨스턴 블롯팅 검출 키트를 사용하여 "전개"하였다. 이들 데이터를 사용하여 1시간의 항온처리 동안 혈장에 존재하는 C3의 50%를 절단하는데 필요한 각각의 MTSP 폴리펩티드의 농도(즉, ED_{50})를 계산하였다.

[0894] 결과를 하기 표 19에 나타내었으며, 이는 C122S 치환을 갖는 WT-MTSP-1 프로테아제 도메인을 포함하는 참조 MTSP-1 프로테아제 도메인, 및 변형된 MTSP-1 폴리펩티드에 의한 80% 인간 혈장에서의 용혈의 ED_{50}(nM)을 제시하고 있다. 표 19에 제시된 바와 같이, 80% 인간 혈장에서 참조 MTSP-1 폴리펩티드에 대한 ED_{50}은 3500 nM인 반면, 예시적인 MTSP-1 폴리펩티드는 보다 낮은 ED_{50}(예를 들어, 24 nM 내지 835 nM)에 의해 나타난 바와 같이, 보체를 절단하는 능력이 증가되었다. 예를 들어, 치환 Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D를 함유하는, 서열번호 35에 제시된 서열을 갖는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 C122S 치환을 갖는 참조 MTSP-1 프로테아제 도메인보다 대략 140배 더 강력하였다.

[0895] **[표 19]**

표 19

키모트립신 번호매김	서열 번호*	ED_{50} 80% 인간 혈장 (60 분, nM)
C122S 를 갖는 야생형 MTSP-1 프로테아제 도메인	4	3500
I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	21	835
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	22	52
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	23	65
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	24	50
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	25	50
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	26	38
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	27	41
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	28	32
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	29	27
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	30	34
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/F97W/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	31	47
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	32	24
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins97aV/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	33	38
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins97aG/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	34	39
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35	25
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	36	27
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	37	44

[0896]

[0897] * 치환을 함유하는 프로테아제 도메인의 서열번호

[0898] **실시예 7**

[0899] **프로테이나제-활성화된 수용체 2(PAR-2)의 절단**

[0900] **A. 프로테이나제-활성화된 수용체 2 세포-기반 검정에서 돌연변이체의 활성**

[0901] 야생형 MTSP-1은 혈관 내피세포, 및 관절염, 폐 염증(천식), 염증성 장질환, 패혈증 및 통증 장애와 같은 염증성에 관여하는 다양한 상피 세포에서 발현되는 G-단백질-결합 수용체인 PAR-2의 효율적인 활성인자이다. 따라서, 항-C3 변이체 MTSP-1 폴리펩티드에 의한 감소된 PAR-2 활성은 조작된 프로테아제에 대한 C3 선택성을 증가시킨다. 결과적으로, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 세포 기반 검정(Millipore)에서 프로테이나제-활성화 수

용체 2(PAR-2)에 대한 이들의 활성(즉, 활성화 능력)에 대해 시험하였다. 4개 매개변수 로지스틱 곡선 피트(SoftMax Pro software, Molecular Devices, CA)에 분획 절단 대 프로테아제 농도를 플롯팅함으로써 프로테아제에 의한 PAR-2 절단의 ED_{50}(nM)을 측정하였다. MTSP-1의 촉매적으로 불활성인 버젼을 음성 대조군으로서 제공하였다. 변이체 MTSP-1 폴리펩티드에 대한 이 검정에서 감소된 PAR-2 활성(즉, PAR-2 절단 대 야생형 MTSP-1에 대해 더 높은 ED_{50})은 변이체 단백질이 야생형 MTSP-1보다 더 제한된 특성을 나타냄을 나타낸다. PAR-2에 비해 증가된 특이성은 변이체가 또한 야생형 MTSP-1과 비교하여 다른 단백질의 감소된 비-특이적 절단을 나타낼 수 있음을 나타낸다. 이들 검정의 결과(하기 표 20 참조)는 폴리펩티드가 야생형 MTSP-1과 비교하여 현저하게 감소된 PAR-2 활성을 나타냄을 입증한다.

[0902] 생체 내 PAR-2의 단백질분해성 활성화를 모방하는데 사용되는 다른 검정은 PAR-2의 활성화 절단 부위의 P4 - P2' 서열(Ser 33 내지 Leu 38)인, 펩티드 서열 SKGR↓SL을 함유하는 퀜칭된 형광성 펩티드성 기질에 대한 변이체 MTSP-1 폴리펩티드의 활성을 측정한다. 이 펩티드성 기질에서 R↓S 부위의 절단은 형광성 플레이트 판독기로 반응 속도를 측정할 수 있는 형광성 신호를 생성한다. 야생형 MTSP-1의 것과 비교하여 SKGR/SL 펩티드성 기질에 대한 감소된 활성은 변이체 MTSP-1 폴리펩티드가 향상된 기질 특이성을 지님을 나타낸다.

[0903] 예시적인 결과가 하기 표 20에 제시되어 있다. 시험된 모든 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 4에 제시된 C122S 치환을 갖는 야생형 MTSP-1 프로테아제 도메인과 비교하여 적어도 30배 증가된 ED_{50} 및 감소된 k_{cat}/K_m을 나타내었다. 데이터는 C3의 절단에 대해 선택된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 천연 기질에 대해 상당히 감소된 활성을 가짐을 나타낸다.

[0904] **[표 20]**

[0905]

표 20.

키모트립신 번호매김	서열 번호*	SKGR/SL k_{cat}/K_m ($M^{-1}s^{-1}$)	PAR-2 세포 기반한 검정 ED_{50} (nM)
C122S 를 갖는 야생형 MTSP-1 프로테아제 도메인	4	200000	1.4
I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	21	<100	2600
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	22	925	690
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	23	245	1900
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	24	959	1800
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	25	1730	640
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	26	742	560
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	27	1730	n.d.
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	28	1360	430
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	29	2320	450
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	30	4030	420
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/F97W/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	31	1620	n.d.
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	32	3560	150
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins97aV/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	33	865	n.d.
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins97aG/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	34	1300	n.d.
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35	6210	n.d.
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	36	4990	n.d.
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	37	2060	n.d.

[0906] * 치환을 함유하는 프로테아제 도메인의 서열번호

[0907] **실시예 8**

[0908] **생체 내 사이노몰구스 원숭이 유리체액에서의 약동학적 및 약력학적 활성**

[0909] 치환 Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D를 함유하는 프로테아제 도메인인, 서열번호 35에 제시된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 유리체액(사이노몰구스 원숭이 모델)에서의

생체 내 약력학적 활성을 평가하였다. 유리체액에서 C3을 절단하고 불활성화시키는 능력은 AMD의 치료를 위한 후보물질 척도이다.

[0910] 22개의 나이브(naive) 사이노몰구스 원숭이를 단일 치료 그룹에 지정하였다. 연구 동물의 한쪽 눈에 125 μg의 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 유리체내 투여하였다. 대략 25 kDa의 분자량을 갖는, 서열번호 35에 제시된 서열을 갖는 분리된 프로테아제 도메인을 투여하였다. 우측 눈에는 시험 물품을 제공하고, 좌측 눈에는 비히클 대조군을 주사하였다. 4마리의 동물을 투여 24시간, 2일 및 6일의 각각의 시점에서 희생시켰다. 유리체 액 샘플을 우측 및 좌측 눈 둘 다로부터 수집하고, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 또는 비히클 대조군으로 처리한 후 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 안전성 및 C3의 수준에 대해 분석하였고; C3 및 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 농도를 상기 기술한 바와 같이 ELISA로 측정하였다.

[0911] 투여 후 24시간, 2일, 6일, 7일 및 28일에 수득한 유리체액 샘플에 존재하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 농도를 ELISA로 측정하였다. 유리체 샘플에서 MTSP-1 폴리펩티드(및 다른 세린 프로테아제)의 단백질분해 활성을 EGR-CMK(Haematologic Technologies, EGRCK-01)를 10 μM의 최종 농도로 첨가하여 퀜칭하고, 혼합물을 ELISA를 수행하기 전 주위 온도에서 30분 동안 정치하였다.

[0912] 서열번호 35의 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 반감기는 대략 1.7일인 것으로 결정되었으며, 이는 인간 시스템에서 대략 5일에 해당한다(Deng *et al*. (2011) *MAbs* 3(1): 61-66). 서열번호 35에 제시된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 생체 내 회복(recovery)(즉, 변형된 MSTP-1 폴리펩티드의 용량으로 나눈 검출된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 피크 수준)을 서열번호 35에 제시된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 관찰된 최대 수준으로부터 ELISA로 계산하였다. 생체 내 100% 회복에 대한 이론적으로 예측된 값은 2.5 μM였다. 치환 Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D를 함유하는 MTSP-1 프로테아제 도메인(서열번호 35)의 측정된 생체 내 회복은 예측된 값의 대략 59% 또는 대략 1.5 μM인 것으로 계산되었다. 2개의 개별 실험 사이에 상단한 차이가 있었으며(측정 1=100% 및 측정 2=18% 회복), 이는 유리체내 주사가 불량하거나 또는 샘플 취급, 저장 또는 희석이 부적절하여 제2 실험에서의 유리체내 활성인 항-C3 프로테아제의 불완전한 국소 전달을 나타낸다.

[0913] 유리체액에서 C3 수준을 ELISA로 측정하였다. 비히클-주사된 음성 대조군 눈에서의 C3 수준은 0.4 nM 내지 50 nM의 범위였다(비히클-주사된 눈으로부터의 2개의 샘플은 다른 10개와는 유의하게 상이하였고, 이는 바늘로 유리체를 수거하는 동안 혈액 오염으로 인한 것일 수 있음). MSTP-1 투여 전 C3의 기준선 수준은 대략2.2 nM이었다. 항-C3 MTSP 폴리펩티드의 단일 주사 후 1, 2, 6, 및 7일에 변이체-처리된 눈에서 C3는 검출할 수 없었다. 단일 주사 28일 후, 서열번호 35에 제시된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드로 처리된 눈에서 C3 농도는 대략 1.4 nM이었으며, 이는 치료 전 기준 수준의 대략 64%이다.

[0914] 결과는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 C3을 촉매적으로 제거함을 나타낸다. 이는 ELISA 및 효소 검정에 의해 평가된 바와 같이, 반감기가 1.7일이었으며, 유리체 보체를 적어도 또는 7일 이상 억제하였다. 최대 1 mg/eye의 용량은 잘 견뎌내었다. PK/PD 모델링은 인간에서 3개월 이상 동안 C3의 억제를 나타낸다.

[0915] **실시예 9**

[0916] **MTSP-1의 위치에서의 예시적인 돌연변이**

[0917] 전장의, 전구체 및 프로테아제 도메인 및 이의 촉매적 활성 부분을 포함하는 MTSP-1 폴리펩티드의 예시적인 위치 및 돌연변이가 하기 표 21에 제시되어 있다.

[0918] [표 21]

표 21. MTSP-1 의 위치에서의 예시적 돌연변이					
키모트립신 번호매김	성숙 번호매김	WT	서열 번호: 35	예시적 돌연변이	돌연변이에 대해 보존적
38	**637**	**Q**	H	H	N, Q
41	**640**	**I**	S	S, R, A, E, D	T, K, Q
59	**658**	**Y**		F	M, L, Y
60b	**661**	**D**	T	T, V	S, I, L
60e	**664**	**F**	S	S, R, K	T, Q, E
60g	**666**	**Y**	W	W	Y
96	**705**	**D**	K	K, V, Y, L, I, P	R, Q, E, W, F
97	**706**	**F**	G	G, T, D, E, N, Y, W	P, S, Q, H, F
Ins97a			V	V, E, A, G, N	I, L, S, P, Q, H, D
98	**707**	**T**	P	P, G, N	Q, H
99	**708**	**F**	L	L	I,V
151	**759**	**G**	H	H, N	Q
175	**783**	**Q**	L	L	I, V
192	**802**	**Q**	D	D, E	Q

[0919]

[0920] 치환은 프로테아제 도메인(서열번호 2 또는 4) 및 전장(서열번호 1 또는 3)을 포함하는 임의의 형태의 MTSP-1이다. 치환은 조합될 수 있으며, 본원에 예시된 바와 같이 최대 15 내지 18개 또는 그 이상의 치환을 포함한다.

[0921] **실시예 10**

[0922] **유리체내 주사 후 MTSP-1 변이체의 생체 내 안전성, 저항성 및 독성 연구(사이노몰구스 원숭이)**

[0923] 유리체내 주사 후 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 안전성 및 저항성을 사이노몰구스 원숭이에서 생체 내 평가하였다. 3마리의 나이브 사이노몰구스 원숭이를 각각 3개의 처리군으로 지정하였다. 연구 동물에게 눈 당 12.5 μg, 37.5 μg 또는 125 μg의 각각의 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 유리체내 투여하였다. 우측 눈에 시험 폴리펩티드를 제공하고, 좌측 눈에 비히클 대조군을 주사하였다. 동물을 임상적으로 관찰(즉, 사료 섭취)하고, 안과적 시험을 수행하였다. 안과 시험은 투여 전(T=0) 및 투여 후 2, 8 및 15일째에 슬릿 램 생체 현미경(slit-lamp biomicroscopy) 및 간접 검안경 관찰에 이은 컬러 안저 촬영(color fundus photography) 또는 광간섭단층 촬영 장치(optical coherence tomography: OCT)를 포함하였다. 모든 관찰은 최대 4주 동안 또는 해결될 때까지 계속하였다.

[0924] 모든 동물에 대해 관찰된 부작용 수준 없음(no-observed-adverse-effect-level: NOAEL)을 평가하였다. 서열번호 42에 제시된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 투여한 동물의 경우 NOAEL은 ≥37.5 μg(인간에서 ≥125 μg/eye와 동일)이었다. 서열번호 35에 제시된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 투여한 동물에 대해서는 부작용이 나타나지 않았다; 따라서 서열번호 35에 제시된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 투여한 동물에 대한 NOAEL은 ≥125 μg(인간에서 ≥375 μg/eye와 동일)이었다.

[0925] **실시예 11**

[0926] **MTSP-1 폴리펩티드의 정맥내 주사 후 약력학적 활성, 안전성/독성 및 치료학적 지수**

[0927] 정맥내 주사 후 NOAEL을 사이노몰구스 원숭이 모델에서 평가하였다. 서열번호 35에 제시된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 투여된 사이노몰구스 원숭이에 대한 최대 비-독성 용량은 ≥4 mg/kg이었다. 순환 C3의 불활성화에 대한 ED_{50}을 또한 측정하였다. 서열번호 35에 제시된 변형된 MTSP-1 폴리펩티드를 투여한 동물에 대한 C3 활성(즉, C3의 불활성화에 대한 ED_{50})은 0.07 mg/kg이었으며, 이는 WT MTSP-1의 것보다 현저하게 낮았다. 항-C3 MTSP-1 변이체 폴리펩티드의 "치료학적 지수"(T.I.)는 생체 내에서 C3의 불활성화에 대한 NOAEL로 및 ED_{50}으로 정의되었다. 결과는 하기 표 22에 제시되어 있다:

[0928] [표 22]

표 22.				
키모프립신 번호매김	서열 번호	C3 파괴 ED_{50} (mg/kg)	NOAEL (mg/kg)	단일 볼루스 T.I.
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	22	0.2	≥0	NA
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	23	0.2	≥4	~20
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	24	0.1	≥2	~20
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	29	0.06	≥1	~17
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35	0.07	≥4	>57

[0929]

[0930] 실시예 12

[0931] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 C3을 절단하고 보체 활성화를 억제한다는 것에 대한 입증

[0932] A. 인간 혈장에서 항-C3 프로테아제(서열번호 35)의 보체 억제성 효과의 입증

[0933] 1. 서열번호 35의 MTSP-1 변이체 폴리펩티드에 의한 인간 혈장에서의 보체 활성화의 시험관 내 억제

[0934] 인간 혈장에서 C3을 절단하도록 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 항-보체 활성을 평가하기 위한 연구를 수행하였다. 이들 시험에서 시험 물품인, 본원에 기술된 예시적인 변형된 폴리펩티드는 서열번호 35의 변형된 MTSP-1 폴리펩티드였으며, 이는 치환 Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D를 함유하는 프로테아제 도메인이다. 시험 물품(하기에 시험 물품 #1로 지칭됨), 및 시험 대조군을 시험 시스템인, 혼주된 시트레이트 처리된(citrated) 혈장에 노출시켰다.

[0935] 보체 억제의 정도는 표준 고전 경로 용혈 검정(CH50)의 억제를 측정함으로써 평가하였다. 시험 시트레이트 처리된 혈장을 보체 분석 전에 시험 물품에 노출시켰다. 보체 억제의 정도는 대조군(즉, 처리되지 않음) 시트레이트 처리된 혈장으로 관찰된 것과 비교하여 CH50 및 C3 기능 시험에서 용혈적 용해에 있어서의 감소이다. 기능 시험을 대조군(즉, 처리되지 않음) 시트레이트처리된 혈장을 사용하여 관찰한 것과 비교하였다. C3 기능 시험을 통해 보체 캐스케이드의 C3 구성성분의 특이적 억제를 분석할 수 있다.

[0936] 2. 시험 시스템

[0937] 인간 시트레이트 처리된 혈장 혼주물(NHS, 3 내지 5명의 정상 개인의 혼주물) 만을 사용하여 수행하였다.

[0938] 3. 투여 경로

[0939] 시험 물품을 시험 시스템에 1부 내지 9부(1:9, V:V)의 비율로 첨가하였다. 이 비율은 시험 시스템의 적절한 농도를 유지하여 보체 대조군 단백질의 농도가 충분히 존재하도록 한다. 1.5 mL의 폴리프로필렌 미세원심분리 스냅 캡 튜브(polypropylene microcentrifuge snap cap tube)에서 450 μL의 시험 시스템을 50 μL의 제조된 시험 물품과 혼합함으로써 시험을 수행하였다. 혼합물을 얼음 위에서 제조한 다음 볼텍싱하여 혼합하였다. 모든 실험 혼합물(양성 또는 음성 대조군 및 다수 농도의 시험 물품)을 제조한 후, 이들을 37℃ ± 1℃의 수조로 옮기고 1시간±10분 동안 항온처리하였다. 필요한 경우, 혼합물을 항온처리한 후, 임의의 미립자를 원심분리로 제거하고, 모든 샘플을 얼음 위에서 분취하고 바로 -70℃ 이하에서 동결시켰다.

[0940] 4. 시험 물품 설명

시험 물품	저장	농도	다른 고려사항
시험 물품 #1	≤ -65°C	4 mg/mL 151.6 μM	- 100 μL 가 제공됨 - 완충액은 PBS 임

[0941]

[0942] 5. 대조군 물품

양성 대조군 #2	공급원	저장	농도	다른 고려사항
HAGG (고전 경로의 활성인자)*1	Exsera Biolabs	-70°C	10 mg/mL	없음

[0943]

[0944] * HAGG-열 활성화된 감마 글로불린

음성 대조군 #1	공급원	저장	농도	다른 고려사항
염수	Exsera Biolabs	4°C	0.9% 염수 (154 mmol NaCl)	없음

[0945]

[0946] **6. 대조군 및 시험 물품 제조**

[0947] 5개 농도의 시험 물품을 2000 nM에서 최고 수준으로 사용하였다. 5배 연속 희석으로 더 낮은 농도를 만들었다.

[0948] 희석표:

시험시 농도 (nM)	10x 농도 (μM)	첨가된 스톡의 양 (μL)	스톡 대상	염수의 양	총 부피 (μL)
2000	20	30	151.6	200	230
400	4	40	20	160	200
80	0.8	40	4	160	200
16	0.16	40	0.8	160	200
3.2	0.032	40	0.16	160	200

[0949]

[0950] 달리 지시되지 않는 한 모든 희석액은 식염수로 제조함.

[0951] **7. 실험 설계 및 데이터**

[0952] 시험은 5개 농도의 시험 물품을 포함하였다.

시험 또는 대조군 물품	튜브 라벨	최종 농도 (달리 나타내지 않는 한 nM)
시험 물품 #1	1-A	2000
	1-B	400
	1-C	80
	1-D	16
	1-E	3.2
염수	11-S	NA
Neat (미첨가)	12-N	NA
자이모산	13-Z	1 mg/mL
HAGG	14-H	1 mg/mL

[0953]

[0954] **8. 결과**

시험 또는 대조군 물품	튜브 라벨	최종 농도 (달리 나타내지 않는 한 nM)	데이타 U/mL	억제 %
시험 물품 #1	1-A	2000	5.56	92%
	1-B	400	10.84	84%
	1-C	80	41.45	40%
	1-D	16	68.97	1%
	1-E	3.2	72.98	-5%
염수	S	NA	69.32	
HAGG	H	1 mg/mL	8.16	

[0955]

[0956] 이들 데이터는 항-C3 MTSP-1 폴리펩티드(서열번호 35) 효과가 80 nM 항-C3 MTSP-1 변이체(서열번호 35)의 "용량"에서 관찰된 40% 억제로 인간 혈장에서 보체 활성을 억제하고, 연구에 사용된 MTSP-1 폴리펩티드의 최고 용량에서 거의 완전히 억제(즉, 94%)하였음을 보여준다.

[0957] **B. QHAR/ASHL 부위에서의 절단이 인간 C3을 불활성화시킴을 입증**

[0958] 상기 입증된 시험 물품 1(서열번호 35의 MTSP-1 폴리펩티드)에 의한 보체 억제가 QHAR/ASHL 부위에서의 C3의 절단에 의해 매개됨을 확인하기 위하여, 하기 기술된 실험을 수행하였다.

[0959] **1. 실험 설계 요약**

[0960] C3(Complement Technologies로부터 구입; 제품 번호 A314)의 혈청 결핍으로 보체 기능 검정을 수행하였다. C3(또한 Complement Technologies로부터 구입; 제품 번호 A113)을 시험 물품 #1(서열번호 35의 변형된 MTPS-1 폴리펩티드)을 함유하는 조성물과 함께 예비-항온처리하거나 하지 않고 혈청에 다시 첨가하였다. 시험 물품 #1과의 예비-항온처리가 보체 기능을 억제하는 정도는 C3의 억제 수준을 반영한다.

[0961] **2. 정제된 C3 시약의 설명**

[0962] 인간 혈청에서 C3의 정상 농도는 ~1 mg/mL이다. Complement Technologies사로부터 C3의 농도는 1.1 mg/ml이다. C3을 1/50 희석으로 C3 고갈된 혈청에 첨가하였다.

[0963] **3. 시험 물품 설명**

[0964]

시험 물품	저장	농도	다른 고려사항
시험 물품 #1	≤-65°C	4 mg/mL 151.6 μM	- 100 μL 를 제공함 - 완충제는 PBS 임

[0965] **4. 대조군**

[0966]

양성 대조군 #2	공급원	농도
HAGG (고전 경로의 활성인자)*	Exsera Biolabs	10 mg/mL

[0967] * HAGG-열 활성화된 감마 글로불린

[0968]

음성 대조군 #1	공급원	농도
염수	Exsera Biolabs	0.9% 염수 (154 mmol NaCl)

[0969] **5. 대조군 및 시험 물품 제조**

[0970] 희석 표

[0971]

시험시 농도 (nM)	10X 농도 (μM)	첨가된 스톡의 양 (μL)	스톡 대상	염수의 양	총 부피 (μL)
NT	20	30	151.6	200	230
200	2	20	20	180	200
40	0.4	40	2	160	200
8	0.08	40	0.4	160	200

[0972] 달리 지시되지 않는 한 모든 희석액은 식염수로 제조함.

[0973] **6. 실험 설계: 시험 조건 1 및 2**

[0974] **시험 조건 1:**

[0975] 구성성분(튜브 1 및 튜브 2)을 2시간 동안 37℃(±2℃)에서 개별적으로 항온처리하였다. 튜브 1은 100 μL의 C3을 함유하고, 튜브 2는 25 μl의 시험 물품(TA, MTSP-1 폴리펩티드 또는 염수)을 함유하였다. 혈청이 고갈된 C3H50에서 시험할 때까지 샘플을 -80℃ 이하에서 동결시켰다. 각각의 튜브를 37℃에서 2시간 동안 항온처리하였다. 튜브 1로부터의 90 μl의 C3을 튜브 2로부터 10 μl(TA, 폴리펩티드 또는 염수)와 합한 후, 80℃에서 즉시 혼합 및 동결시키고; 1/50 희석으로 C3H50에 첨가하기 전에 TA에 의한 C3의 사전 절단은 없었다.

[0976] **시험 조건 2:**

[0977] 구성성분을 튜브 3(90 μL C3 및 10 μl TA, 가볍게 볼텍싱함)에서 혼합하고, 37℃(±2℃)에서 2시간 동안 항온처리(QHAR 부위(서열번호 9의 737-740번 잔기)에서 C3의 예비-절단)하고, 즉시 동결시키고, 1/50으로 C3H50에 첨가하였다.

시험 또는 대조군 물품	튜브 라벨	정제된 C3 (Y/N)	시험 농도	시험 조건 에서 최종 농도 (달리 나타내지 않는 한 nM)	예측된 결과
염수 단독	S	N	시험 조건 #1	NA	0 C3H50
염수	SC	Y	시험 조건 #2	NA	완전한 C3H50
시험 물품 #1	1-A	Y	시험 조건 #1	200	완전한 C3H50 또는 약하게 억제됨
	1-B	Y		40	
	1-C	Y		8	
시험 물품 #1	2-A	Y	시험 조건 #2	200	TA 농도에 대해 역으로 낮은 C3H50
	2-B	Y		40	
	2-C	Y		8	
Neat	N	N	시험 조건 #1	NA	
자이모산	Z	N	시험 조건 #1	1 mg/mL	
HAGG	H	N	시험 조건 #1	1 mg/mL	

[0978]

[0979] **7. 보체 활성화 또는 억제의 판독**

[0980] **변형된 C3H50 용혈 기능.** C3H50은 기능적 활성의 척도이지만, C3이 외인적으로 추가되어야 할 필요가 있으므로 C3에 특히 중점을 둔다. C3에서 혈청이 결핍되도록 하였다. 시험을 위해 제조 실험 조건(조건 1 및 2)을 1/50 희석으로 결핍성 혈청에 첨가하였다. 시험 중 적혈구 세포와의 항온처리를 22℃에서 45분 동안 수행하였다.

[0981] **8. 결과**

[0982] 결과는 용혈 활성에 의해 평가된 바와 같이, 보체 활성화의 억제가 C3의 절단에 의해 매개됨을 보여준다.

시험 또는 대조군 물품	튜브 라벨	정제된 C3 (Y/N)	시험 조건*	시험 조건시 최종 농도 (nM)	용혈 활성 (U/mL)
염수 단독	S	N	시험 조건 #1	NA	82.43
염수	SC	Y	시험 조건 #2	NA	375.81
시험 물품 #1	1-A	Y	시험 조건 #1	200	437.77
	1-B	Y		40	594.13
	1-C	Y		8	470.03
시험 물품 #1	2-A	Y	시험 조건 #2	200	73.67
	2-B	Y		40	97.89
	2-C	Y		8	295.35

[0983]

[0984] *시험 조건 #1: 2시간 동안 37℃(±2℃)에서 성분을 별도로 항온처리함. 이후에 혈청이 고갈된(즉, 혈청 C3의 예비절단 없음) C3H50(C3 용혈 활성)으로 시험할 때까지 -80℃ 이하에서 동결시킴

[0985] *시험 조건 # 2: 성분을 가볍게 볼텍싱하면서 함께 혼합하고, 2시간 동안 37℃(±2℃)에서 항온처리함(즉, MTSP-1 폴리펩티드(서열번호 35)에 의한 혈청 C3의 예비절단.

[0986] 이들 데이터는 서열번호 35의 MTSP-1 변이체(QHAR/ASHL 부위에서 C3을 절단함)와 C3의 예비항온처리가 인간 혈청에서 보체 활성화를 실질저긍로 억제한다는 것을 입증한다. 인간 혈청과 MTSP-1 변이체의 1시간 예비항온처리는 혈청의 용혈 활성을 대략 80%까지 감소시킨다.

[0987] **실시예 13**

[0988] **MTSP-1에서 개별 돌연변이에 대한 구조-활성 관계를 확립하기 위한 예시적인 MTSP-1 변이체의 부위 특이적 돌연변이유발**

[0989] 각각의 치환, 삽입 또는 결실의 효과를 평가하기 위해, 부위 특이적 돌연변이유발을 사용하여 변형 Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D(출발 변이체)를 함유하는 MTSP-1 변이체의 14개 변이체를 생성하였다. 각각의 14개 변이체는 (출발 변이체와 비교하여) 단일 돌연변이를 함유하였으며, 여기서 출발 변이체(C122S 제외)의 각각의 단일 돌연변이된 잔기는 야생형 MTSP-1에 존재하는 상응하는 아미노산으로 "복귀되었다(reverted)"(각각의 변이체 중 하나). 이들 변이체를 서열번호 4에 제시된

WT MTSP-1 프로테아제 도메인을 참조하여 하기 표 23에 나타내었다. 음영으로 나타낸(Shaded) 세포는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 서열번호 4에 제시된 참조 MTSP-1 폴리펩티드와 비교할 때 이 잔기에서 돌연변이된다는 것을 나타낸다. 음영으로 나타내지 않은 세포는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 서열번호 4에 제시된 참조 MTSP-1 폴리펩티드와 동일한 아미노산을 함유함을 나타낸다.

[0990] 각각의 선택된 변이체의 항-C3 활성을 상술한 바와 같이 C3 절단에 대해 ED_{50}를 측정하는 것에 의해 평첨가하고, 각각의 변이체의 안전성을 완충액[인산염 완충 식염수(PBS)] 또는 하기 나타낸 바와 같은 80% 사이노몰구스 원숭이 유리체액에서 7일 동안 항온처리한 후, 형광성 기질 AGR-ACC를 사용하여, 잔류 효소 활성을 측정함으로써 평가하였다. 이들 데이터는 "출발 변이체" 폴리펩티드의 대략 50%가 서열번호 4에 서열이 제시되어 있는 참조 야생형 MTSP-1 프로테아제 도메인보다 유리체액에서 C3에 대해 더 큰 활성을 나타냄을 보여주었다. 또한, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 12/14는 서열번호 4의 참조 야생형 프로테아제 도메인과 비교하여 유리체액에서 보다 안정하며, 일부는 다른 것보다 더 높은 안전성을 나타내었다. 하기 표에서의 것을 포함하는 AMD와 같은 안구 적응증에 대한 치료제 후보물은 유리체액에서 높은 C3 절단 활성 및 높은 안전성을 나타내는 변이체이다.

[0991] 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 C3 활성(즉, ED_{50})을 상술한 바와 같이 시험관 내에서 측정하였다. 사이노몰구스 원숭이 유리체액 또는 인산염 완충 식염수(PBS)에서 7일 동안 항온처리한 후, MTSP-1 폴리펩티드의 안전성을 형광성 기질 AGR-ACC를 사용하는 활성 검정으로 측정하였다.

[0992] **[표 23]**

[0993]

	키모트립신 번호매김에 의한 돌연변이														7 일째에 MTSP-1 폴리펩타이드 안전성 (활성 %)	
서열 번호	Q38	I41	D60b	F60e	Y60g	D96	F97	Ins 97a	T98	F99	G151	Q175	Q192	hC3 절단 (ED_{50}, nM)	유리체	PBS
4	Q	I	D	F	Y	D	F		T	F	G	Q	Q	13.6	59	63
35	H	S	T	S	W	K	G	V	P	L	H	L	D	4.6	92	94
47	Q	S	T	S	W	K	G	V	P	L	H	L	D	17	86	87
48	H	I	T	S	W	K	G	V	P	L	H	L	D	205	76	78
49	H	S	D	S	W	K	G	V	P	L	H	L	D	13	87	81
50	H	S	T	F	W	K	G	V	P	L	H	L	D	8.7	85	91
51	H	S	T	S	Y	K	G	V	P	L	H	L	D	22	85	93
38	H	S	T	S	W	D	G	V	P	L	H	L	D	11.9	73	91
39	H	S	T	S	W	K	F	V	P	L	H	L	D	20	77	85
52	H	S	T	S	W	K	G		P	L	H	L	D	7.9	19	34
53	H	S	T	S	W	K	G	V	T	L	H	L	D	9.9	66	82
54	H	S	T	S	W	K	G	V	P	F	H	L	D	18	94	98
55	H	S	T	S	W	K	G	V	P	L	G	L	D	5.3	74	87
56	H	S	T	S	W	K	G	V	P	L	H	Q	D	20	90	94
40	H	S	T	S	W	K	G	V	P	L	H	L	Q	1.6	18	23

[0994] 실시예 및 상기의 데이터는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드가 인간 C3을 효율적으로 절단하고, 유리체액에서 7일 동안 항온처리한 후에 이러한 활성의 59 내지 94%를 유지함을 나타낸다.

[0995] 예를 들어, 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 잔기 740 및 741(서열번호 9) 사이에서 인간 C3을 절단함으로써 C3을 불활성화시킨다:

[0996]

	잔기 번호
Q H A R↓A S H L	737-744
P4 P3 P1 ↓P1' P4'.	

[0997] 돌연변이 Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L /G151H/Q175L/Q192D 또는

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D(여기에서 C122S는 응집을 감소시키기 위해 포함됨)를 함유하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드와 같은 변형된 MTSP-1 폴리펩티드(예를 들어, 서열번호 35, 이는 이러한 돌연변이를 함유하는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 프로테아제 도메인을 나타냄)의 기능적 결과는 다음과 같다:

[0998] Q38H - 이 돌연변이는 C3 활성을 대략 3.7배까지 증가시킨다.

[0999] I41S - 이 돌연변이는 항-C3 활성을 대략 44.6배까지 증가시킨다.

[1000] D60bT- 이 돌연변이는 항-C3 활성을 대략 2.8배까지 증가시킨다.

[1001] F60eS - 이 돌연변이는 항-C3 활성을 대략 1.9배까지 증가시킨다.

[1002] Y60gW - 이 돌연변이는 효소의 기질 특이성을 증가시키고, 항-C3 활성을 대략 4.8배까지 증가시킨다.

[1003] D96K - 이 돌연변이는 항-C3 활성을 대략 2.6배까지 증가시킨다.

[1004] F97G - 이 돌연변이는 항-C3 활성을 대략 4.3배까지 증가시키고, 기질 특이성을 증가시킨다.

[1005] 삽입체(insert) 97aV: 이 돌연변이는 변형된 MTSP-1 폴리펩티드 기질 특이성을 증가시키고, 37℃에서 1주 항온처리 후 변형된 MTSP-1 폴리펩티드의 안전성을 약 4.8배까지 증가시키고, 항-C3 활성을 대략 1.7배까지 증가시킨다.

[1006] T98P: 이 돌연변이는 37℃에서 1주 항온처리 후 효소의 안전성을 1.4배까지 증가시키고 항-C3 활성을 대략 2.2배까지 증가시킨다.

[1007] F99L: 이 돌연변이는 항-C3 활성을 대략 3.9배까지 증가시킨다.

[1008] G151H: 이 돌연변이는 항-C3 활성을 대략 1.2배까지 증가시킨다.

[1009] Q175L: 이 돌연변이는 항-C3 활성을 대략 4.3배까지 증가시킨다.

[1010] Q192D: 이 돌연변이는 37℃에서 1주 항온처리 후 유리체액에서의 안전성을 5.1배까지 증가시킨다.

[1011] 폴리펩티드 중에서, 돌연변이 Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D 및 I41D/C122S/G151N/Q192T를 함유하는 것은 DGF 및/또는 AMD를 치료하는데 사용된다.

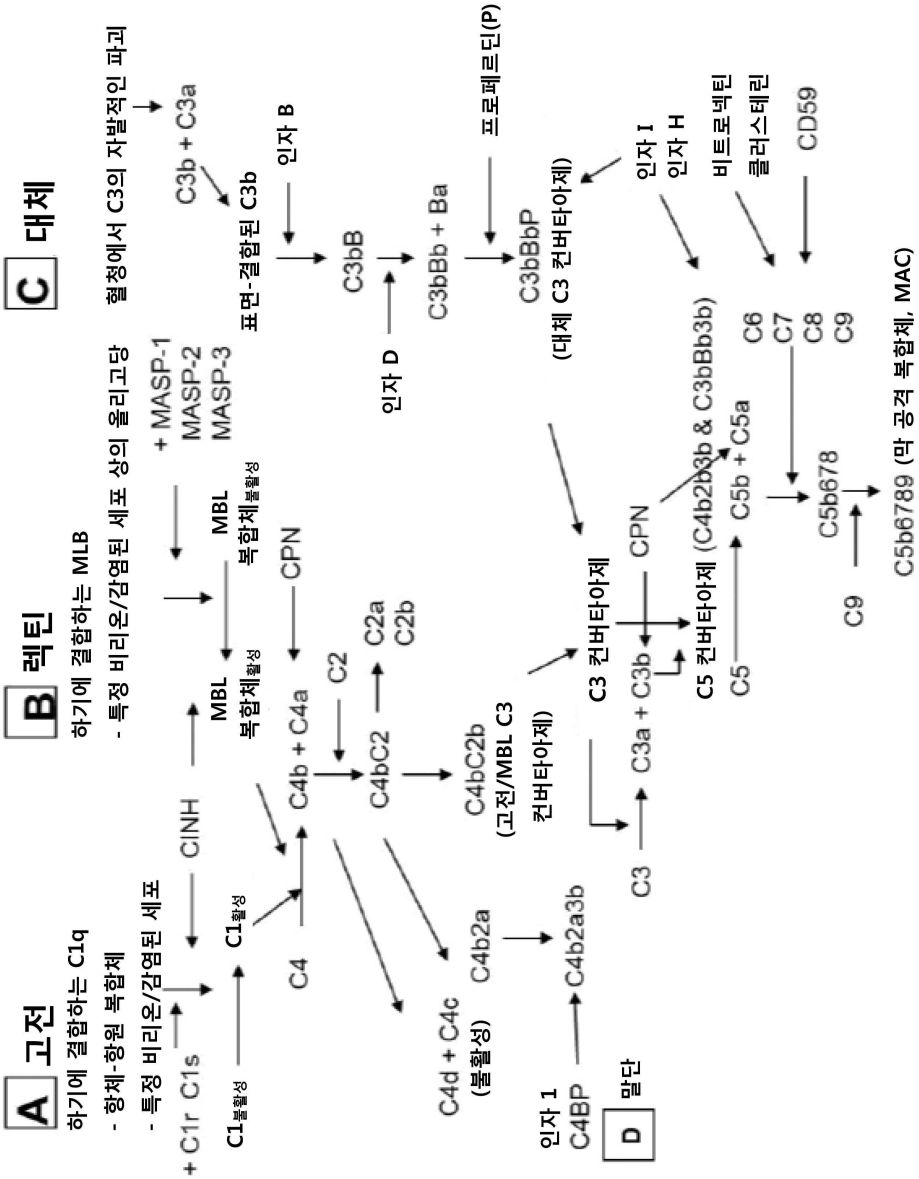
[1012] MTSP-1 폴리펩티드의 모든 잔기는 키모트립신 번호매김에 의해 언급된다. 비변형 MTSP-1 폴리펩티드는 서열번호 1-4, WT 전장 MTSP-1, WT 프로테아제 도메인 MTSP-1, WT 성숙 MTSP-1, C122S를 갖는 전장 MTSP-1, C122S를 갖는 프로테아제 도메인 MTSP-1, C122S를 갖는 성숙 MTSP-1 각각을 포함하며, 여기서 번호매김은 키모트립신 번호매김에 의한다. 모든 변형된 MTSP-1 폴리펩티드는 C122C 대신에 치환 C122S를 포함할 수 있다.

[1013] * * *

[1014] 변형은 당업자에게 명백할 것이기 때문에, 본 발명은 첨부된 청구 범위의 범주에 의해서만 한정되는 것으로 의도된다.

도면

도면1



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Madison, Edwin L.

Soros, Vanessa

Popkov, Mikhail

<120> MODIFIED MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1

(MTSP-1) POLYPEPTIDES AND METHODS OF USE

<130> P19-118-INP-MLA

<150> 62/523,735

<151> 2017-06-22

<150> 62/664,051

<151> 2018-04-27

<160> 692

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 855

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
1 5 10 15

Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
20 25 30

Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
35 40 45

Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
50 55 60

Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65 70 75 80

Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
85 90 95

Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
100 105 110

Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
115 120 125

Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
130 135 140

Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145 150 155 160

Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
165 170 175

Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
180 185 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
195 200 205

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

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

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

Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
405 410 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp

420 425 430

Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp

435 440 445

Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn

500 505 510

Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln

515 520 525

Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys

530 535 540

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

545 550 555 560

Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn

565 570 575

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

580 585 590

Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser

595 600 605

Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly

610 615 620

Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile

625 630 635 640

Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His

645 650 655

Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp

660 665 670

Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
675 680 685

Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
690 695 700

Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705 710 715 720

Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
725 730 735

His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
740 745 750

Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
755 760 765

Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
770 775 780

Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785 790 795 800

Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
805 810 815

Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
820 825 830

Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
835 840 845

Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
850 855

<210> 2

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

<400> 2

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

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

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

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

225 230 235 240
Val

<210> 3

<211> 855

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1)
pro-peptide C122S

<400> 3

Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
1 5 10 15

Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
20 25 30

Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
35 40 45

Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
50 55 60

Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65 70 75 80

Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
85 90 95

Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
100 105 110

Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
115 120 125

Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
130 135 140

Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145 150 155 160

Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
165 170 175

Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val

180 185 190

Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg

195 200 205

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

210 215 220

Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala

225 230 235 240

His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu

245 250 255

Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly

260 265 270

Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His

275 280 285

Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr

290 295 300

Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr

305 310 315 320

Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg

325 330 335

Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn

340 345 350

Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp

355 360 365

Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp

420 425 430

Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
435 440 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
450 455 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465 470 475 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys

485 490 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
500 505 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
515 520 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
530 535 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro

545 550 555 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
565 570 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
580 585 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
595 600 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly

610 615 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625 630 635 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
645 650 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
660 665 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly

675 680 685

Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn

690 695 700

Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro

705 710 715 720

Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser

725 730 735

His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His

740 745 750

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

755 760 765

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

770 775 780

Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser

785 790 795 800

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

805 810 815

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

820 825 830

Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp

835 840 845

Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val

850 855

<210> 4

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain C122S

<400> 4

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 5

<211> 3149

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

gacgcctgtg agacccgcga gcggcctcgg ggaccatggg gagcgatcgg gcccgcaagg 60

gcggaggggg cccgaaggac ttcggcgcgg gactcaagta caactcccgg cacgagaaag 120

tgaatggctt ggaggaaggc gtggagttcc tgccagtcaa caacgtcaag aaggtggaaa 180

agcatggccc ggggcgctgg gtggtgctgg cagccgtgct gatcggcctc ctcttggtct 240

tgctggggat cggcttcctg gtgtggcatt tgcagtaccg ggacgtgcgt gtccagaagg 300

tcttcaatgg ctacatgagg atcacaaatg agaattttgt ggatgcctac gagaactcca 360

actccactga gtttgtaagc ctggccagca aggtgaagga cgcgctgaag ctgctgtaca 420

gcggagtccc attcctgggc ccctaccaca aggagtcggc tgtgacggcc ttcagcgagg 480

gcagcgtcat cgcctactac tggtctgagt tcagcatccc gcagcacctg gtggaggagg 540

ccgagcgcgt catggccgag gagcgcgtag tcatgctgcc cccgcgggcg cgctccctga 600

agtcctttgt ggtcacctca gtggtggctt tccccacgga ctccaaaaca gtacagagga 660

cccaggacaa cagctgcagc tttggcctgc acgcccgcgg tgtggagctg atgcgcttca 720

ccacgcccgg cttccctgac agcccctacc ccgctcatgc ccgctgccag tgggccctgc 780

gggggggacgc cgactcagtg ctgagcctca ccttccgcag ctttgacctt gcgtcctgcg 840

acgagcgcgg cagcgacctg gtgacggtgt acaacaccct gagccccatg gagccccacg 900

ccctggtgca gttgtgtggc acctaccctc cctcctacaa cctgaccttc cactcctccc 960

agaacgtcct gctcatcaca ctgataacca acactgagcg gcggcatccc ggctttgagg 1020

ccaccttctt ccagctgcct aggatgagca gctgtggagg ccgcttacgt aaagcccagg 1080

ggacattcaa cagcccctac tacccaggcc actacccacc caacattgac tgcacatgga 1140

acattgaggt gcccaacaac cagcatgtga aggtgcgctt caaattcttc tacctgctgg 1200

agcccggcgt gcctgcgggc acctgcccca aggactacgt ggagatcaat ggggagaaat 1260

actgcggaga gaggtcccag ttcgtcgtca ccagcaacag caacaagatc acagttcgct 1320

tccactcaga tcagtcctac accgacaccg gcttcttagc tgaatacctc tcctacgact 1380

ccagtgaccc atgcccgggg cagttcacgt gccgcacggg gcggtgtatc cggaaggagc 1440

tgcgctgtga tggctgggcc gactgcaccg accacagcga tgagctcaac tgcagttgcg 1500

acgccggcca ccagttcacg tgcaagaaca agttctgcaa gcccctcttc tgggtctgcg 1560

acagtgtgaa cgactgcgga gacaacagcg acgagcaggg gtgcagttgt ccggcccaga 1620

ccttcaggtg ttccaatggg aagtgcctct cgaaaagcca gcagtgcaat gggaaggacg 1680

actgtgggga cgggtccgac gaggcctcct gccccaaggt gaacgtcgtc acttgtacca 1740

aacacaccta ccgctgcctc aatgggctct gcttgagcaa gggcaaccct gagtgtgacg 1800

ggaaggagga ctgtagcgac ggctcagatg agaaggactg cgactgtggg ctgcggtcat 1860

tcacgagaca ggctcgtgtt gttgggggca cggatgcgga tgagggcgag tggccctggc 1920

aggtaagcct gcatgctctg ggccagggcc acatctgcgg tgcttccctc atctctccca 1980

actggctggt ctctgccgca cactgctaca tcgatgacag aggattcagg tactcagacc 2040

ccacgcagtg gacggccttc ctgggcttgc acgaccagag ccagcgcagc gcccctgggg 2100

tgcaggagcg caggctcaag cgcatcatct cccacccctt cttcaatgac ttcaccttcg 2160

actatgacat cgcgctgctg gagctggaga aaccggcaga gtacagctcc atggtgcggc 2220

ccatctgcct gccggacgcc tcccatgtct tccctgccgg caaggccatc tgggtcacgg 2280

gctggggaca cacccagtat ggaggcactg gcgcgctgat cctgcaaaag ggtgagatcc 2340

gcgtcatcaa ccagaccacc tgcgagaacc tcctgccgca gcagatcacg ccgcgcatga 2400

tgtgcgtggg cttcctcagc ggcggcgtgg actcctgcca gggtgattcc gggggacccc 2460

tgtccagcgt ggaggcggat gggcggatct tccaggccgg tgtggtgagc tggggagacg 2520

gctgcgctca gaggaacaag ccaggcgtgt acacaaggct ccctctgttt cgggactgga 2580

tcaaagagaa cactggggta taggggccgg ggccacccaa atgtgtacac ctgcggggcc 2640

acccatcgtc caccccagtg tgcacgcctg caggctggag actggaccgc tgactgcacc 2700

agcgccccca gaacatacac tgtgaactca atctccaggg ctccaaatct gcctagaaaa 2760

cctctcgctt cctcagcctc caaagtggag ctgggaggta gaaggggagg acactggtgg 2820

ttctactgac ccaactgggg gcaaaggttt gaagacacag cctcccccgc cagccccaag 2880

ctgggccgag gcgcgtttgt gtatatctgc ctcccctgtc tgtaaggagc agcgggaacg 2940

gagcttcgga gcctcctcag tgaaggtggt ggggctgccg gatctgggct gtggggccct 3000

tgggccacgc tcttgaggaa gcccaggctc ggaggaccct ggaaaacaga cgggtctgag 3060

actgaaaatg gtttaccagc tcccaggtga cttcagtgtg tgtattgtgt aaatgagtaa 3120

aacattttat ttctttttaa aaaaaaaaa 3149

<210> 6

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

I41T/F97L/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192S/D217W

<400> 6

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Trp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 7
<211> 723
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
<400> 7
gttgttgggg gcacggatgc ggatgagggc gagtggccct ggcaggtaag cctgcatgct 60

ctgggccagg gccacatctg cggtgcttcc ctcatctctc ccaactggct ggtctctgcc 120
gcacactgct acatcgatga cagaggattc aggtactcag accccacgca gtggacggcc 180
ttcctgggct tgcacgacca gagccagcgc agcgcccctg gggtgcagga gcgcaggctc 240
aagcgcatca tctcccaccc cttcttcaat gacttcacct tcgactatga catcgcgctg 300
ctggagctgg agaaaccggc agagtacagc tccatggtgc ggcccatctg cctgccggac 360
gcctcccatg tcttccctgc cggcaaggcc atctgggtca cgggctgggg acacacccag 420
tatggaggca ctggcgcgct gatcctgcaa aagggtgaga tccgcgtcat caaccagacc 480
acctgcgaga acctcctgcc gcagcagatc acgccgcgca tgatgtgcgt gggcttcctc 540

agcggcggcg tggactcctg ccagggtgat tccgggggac ccctgtccag cgtggaggcg 600
gatgggcgga tcttccaggc cggtgtggtg agctggggag acggctgcgc tcagaggaac 660
aagccaggcg tgtacacaag gctccctctg tttcgggact ggatcaaaga gaacactggg 720
gta 723
<210> 8
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41D/F97T/F99M/C122S/Q192V/D217M

<400> 8

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Thr Met Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Met Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 9

<211> 1663

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Complement Protein C3

<400> 9

Met Gly Pro Thr Ser Gly Pro Ser Leu Leu Leu Leu Leu Leu Thr His

1 5 10 15

Leu Pro Leu Ala Leu Gly Ser Pro Met Tyr Ser Ile Ile Thr Pro Asn

20 25 30

Ile Leu Arg Leu Glu Ser Glu Glu Thr Met Val Leu Glu Ala His Asp

35 40 45

Ala Gln Gly Asp Val Pro Val Thr Val Thr Val His Asp Phe Pro Gly

50 55 60

Lys Lys Leu Val Leu Ser Ser Glu Lys Thr Val Leu Thr Pro Ala Thr

65 70 75 80

Asn His Met Gly Asn Val Thr Phe Thr Ile Pro Ala Asn Arg Glu Phe

85 90 95

Lys Ser Glu Lys Gly Arg Asn Lys Phe Val Thr Val Gln Ala Thr Phe

100 105 110

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

115 120 125

Tyr Leu Phe Ile Gln Thr Asp Lys Thr Ile Tyr Thr Pro Gly Ser Thr

130 135 140

Val Leu Tyr Arg Ile Phe Thr Val Asn His Lys Leu Leu Pro Val Gly

145 150 155 160

Arg Thr Val Met Val Asn Ile Glu Asn Pro Glu Gly Ile Pro Val Lys

165 170 175

Gln Asp Ser Leu Ser Ser Gln Asn Gln Leu Gly Val Leu Pro Leu Ser

```
            180                 185                 190
Trp Asp Ile Pro Glu Leu Val Asn Met Gly Gln Trp Lys Ile Arg Ala

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

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

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

385                 390                 395                 400
Thr Gln Gly Asp Gly Val Ala Lys Leu Ser Ile Asn Thr His Pro Ser
                405                 410                 415
Gln Lys Pro Leu Ser Ile Thr Val Arg Thr Lys Lys Gln Glu Leu Ser
            420                 425                 430
```

```
Glu Ala Glu Gln Ala Thr Arg Thr Met Gln Ala Leu Pro Tyr Ser Thr
        435                 440                 445
Val Gly Asn Ser Asn Asn Tyr Leu His Leu Ser Val Leu Arg Thr Glu

    450                 455                 460
Leu Arg Pro Gly Glu Thr Leu Asn Val Asn Phe Leu Leu Arg Met Asp
465                 470                 475                 480
Arg Ala His Glu Ala Lys Ile Arg Tyr Tyr Thr Tyr Leu Ile Met Asn
                485                 490                 495
Lys Gly Arg Leu Leu Lys Ala Gly Arg Gln Val Arg Glu Pro Gly Gln
            500                 505                 510
Asp Leu Val Val Leu Pro Leu Ser Ile Thr Thr Asp Phe Ile Pro Ser

        515                 520                 525
Phe Arg Leu Val Ala Tyr Tyr Thr Leu Ile Gly Ala Ser Gly Gln Arg
    530                 535                 540
Glu Val Val Ala Asp Ser Val Trp Val Asp Val Lys Asp Ser Cys Val
545                 550                 555                 560
Gly Ser Leu Val Val Lys Ser Gly Gln Ser Glu Asp Arg Gln Pro Val
                565                 570                 575
Pro Gly Gln Gln Met Thr Leu Lys Ile Glu Gly Asp His Gly Ala Arg

            580                 585                 590
Val Val Leu Val Ala Val Asp Lys Gly Val Phe Val Leu Asn Lys Lys
        595                 600                 605
Asn Lys Leu Thr Gln Ser Lys Ile Trp Asp Val Val Glu Lys Ala Asp
    610                 615                 620
Ile Gly Cys Thr Pro Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Ala Gly Val Phe Ser
625                 630                 635                 640
Asp Ala Gly Leu Thr Phe Thr Ser Ser Ser Gly Gln Gln Thr Ala Gln

                645                 650                 655
Arg Ala Glu Leu Gln Cys Pro Gln Pro Ala Ala Arg Arg Arg Arg Ser
            660                 665                 670
Val Gln Leu Thr Glu Lys Arg Met Asp Lys Val Gly Lys Tyr Pro Lys
```

675 680 685

Glu Leu Arg Lys Cys Cys Glu Asp Gly Met Arg Glu Asn Pro Met Arg

690 695 700

Phe Ser Cys Gln Arg Arg Thr Arg Phe Ile Ser Leu Gly Glu Ala Cys

705 710 715 720

Lys Lys Val Phe Leu Asp Cys Cys Asn Tyr Ile Thr Glu Leu Arg Arg

725 730 735

Gln His Ala Arg Ala Ser His Leu Gly Leu Ala Arg Ser Asn Leu Asp

740 745 750

Glu Asp Ile Ile Ala Glu Glu Asn Ile Val Ser Arg Ser Glu Phe Pro

755 760 765

Glu Ser Trp Leu Trp Asn Val Glu Asp Leu Lys Glu Pro Pro Lys Asn

770 775 780

Gly Ile Ser Thr Lys Leu Met Asn Ile Phe Leu Lys Asp Ser Ile Thr

785 790 795 800

Thr Trp Glu Ile Leu Ala Val Ser Met Ser Asp Lys Lys Gly Ile Cys

805 810 815

Val Ala Asp Pro Phe Glu Val Thr Val Met Gln Asp Phe Phe Ile Asp

820 825 830

Leu Arg Leu Pro Tyr Ser Val Val Arg Asn Glu Gln Val Glu Ile Arg

835 840 845

Ala Val Leu Tyr Asn Tyr Arg Gln Asn Gln Glu Leu Lys Val Arg Val

850 855 860

Glu Leu Leu His Asn Pro Ala Phe Cys Ser Leu Ala Thr Thr Lys Arg

865 870 875 880

Arg His Gln Gln Thr Val Thr Ile Pro Pro Lys Ser Ser Leu Ser Val

885 890 895

Pro Tyr Val Ile Val Pro Leu Lys Thr Gly Leu Gln Glu Val Glu Val

900 905 910

Lys Ala Ala Val Tyr His His Phe Ile Ser Asp Gly Val Arg Lys Ser

915 920 925

Leu Lys Val Val Pro Glu Gly Ile Arg Met Asn Lys Thr Val Ala Val
930 935 940
Arg Thr Leu Asp Pro Glu Arg Leu Gly Arg Glu Gly Val Gln Lys Glu
945 950 955 960
Asp Ile Pro Pro Ala Asp Leu Ser Asp Gln Val Pro Asp Thr Glu Ser

965 970 975
Glu Thr Arg Ile Leu Leu Gln Gly Thr Pro Val Ala Gln Met Thr Glu
980 985 990
Asp Ala Val Asp Ala Glu Arg Leu Lys His Leu Ile Val Thr Pro Ser
995 1000 1005
Gly Cys Gly Glu Gln Asn Met Ile Gly Met Thr Pro Thr Val Ile Ala
1010 1015 1020
Val His Tyr Leu Asp Glu Thr Glu Gln Trp Glu Lys Phe Gly Leu Glu

1025 1030 1035 1040
Lys Arg Gln Gly Ala Leu Glu Leu Ile Lys Lys Gly Tyr Thr Gln Gln
1045 1050 1055
Leu Ala Phe Arg Gln Pro Ser Ser Ala Phe Ala Ala Phe Val Lys Arg
1060 1065 1070
Ala Pro Ser Thr Trp Leu Thr Ala Tyr Val Val Lys Val Phe Ser Leu
1075 1080 1085
Ala Val Asn Leu Ile Ala Ile Asp Ser Gln Val Leu Cys Gly Ala Val

1090 1095 1100
Lys Trp Leu Ile Leu Glu Lys Gln Lys Pro Asp Gly Val Phe Gln Glu
1105 1110 1115 1120
Asp Ala Pro Val Ile His Gln Glu Met Ile Gly Gly Leu Arg Asn Asn
1125 1130 1135
Asn Glu Lys Asp Met Ala Leu Thr Ala Phe Val Leu Ile Ser Leu Gln
1140 1145 1150
Glu Ala Lys Asp Ile Cys Glu Glu Gln Val Asn Ser Leu Pro Gly Ser

1155 1160 1165
Ile Thr Lys Ala Gly Asp Phe Leu Glu Ala Asn Tyr Met Asn Leu Gln

1170 1175 1180

Arg Ser Tyr Thr Val Ala Ile Ala Gly Tyr Ala Leu Ala Gln Met Gly

1185 1190 1195 1200

Arg Leu Lys Gly Pro Leu Leu Asn Lys Phe Leu Thr Thr Ala Lys Asp

1205 1210 1215

Lys Asn Arg Trp Glu Asp Pro Gly Lys Gln Leu Tyr Asn Val Glu Ala

1220 1225 1230

Thr Ser Tyr Ala Leu Leu Ala Leu Leu Gln Leu Lys Asp Phe Asp Phe

1235 1240 1245

Val Pro Pro Val Val Arg Trp Leu Asn Glu Gln Arg Tyr Tyr Gly Gly

1250 1255 1260

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

1265 1270 1275 1280

Gln Tyr Gln Lys Asp Ala Pro Asp His Gln Glu Leu Asn Leu Asp Val

1285 1290 1295

Ser Leu Gln Leu Pro Ser Arg Ser Ser Lys Ile Thr His Arg Ile His

1300 1305 1310

Trp Glu Ser Ala Ser Leu Leu Arg Ser Glu Glu Thr Lys Glu Asn Glu

1315 1320 1325

Gly Phe Thr Val Thr Ala Glu Gly Lys Gly Gln Gly Thr Leu Ser Val

1330 1335 1340

Val Thr Met Tyr His Ala Lys Ala Lys Asp Gln Leu Thr Cys Asn Lys

1345 1350 1355 1360

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

1365 1370 1375

Pro Gln Asp Ala Lys Asn Thr Met Ile Leu Glu Ile Cys Thr Arg Tyr

1380 1385 1390

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

1395 1400 1405

Thr Gly Phe Ala Pro Asp Thr Asp Asp Leu Lys Gln Leu Ala Asn Gly

1410 1415 1420

Val Asp Arg Tyr Ile Ser Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Ala Phe Ser Asp
1425 1430 1435 1440
Arg Asn Thr Leu Ile Ile Tyr Leu Asp Lys Val Ser His Ser Glu Asp
1445 1450 1455
Asp Cys Leu Ala Phe Lys Val His Gln Tyr Phe Asn Val Glu Leu Ile
1460 1465 1470
Gln Pro Gly Ala Val Lys Val Tyr Ala Tyr Tyr Asn Leu Glu Glu Ser

1475 1480 1485
Cys Thr Arg Phe Tyr His Pro Glu Lys Glu Asp Gly Lys Leu Asn Lys
1490 1495 1500
Leu Cys Arg Asp Glu Leu Cys Arg Cys Ala Glu Glu Asn Cys Phe Ile
1505 1510 1515 1520
Gln Lys Ser Asp Asp Lys Val Thr Leu Glu Glu Arg Leu Asp Lys Ala
1525 1530 1535
Cys Glu Pro Gly Val Asp Tyr Val Tyr Lys Thr Arg Leu Val Lys Val

1540 1545 1550
Gln Leu Ser Asn Asp Phe Asp Glu Tyr Ile Met Ala Ile Glu Gln Thr
1555 1560 1565
Ile Lys Ser Gly Ser Asp Glu Val Gln Val Gly Gln Gln Arg Thr Phe
1570 1575 1580
Ile Ser Pro Ile Lys Cys Arg Glu Ala Leu Lys Leu Glu Glu Lys Lys
1585 1590 1595 1600
His Tyr Leu Met Trp Gly Leu Ser Ser Asp Phe Trp Gly Glu Lys Pro

1605 1610 1615
Asn Leu Ser Tyr Ile Ile Gly Lys Asp Thr Trp Val Glu His Trp Pro
1620 1625 1630
Glu Glu Asp Glu Cys Gln Asp Glu Glu Asn Gln Lys Gln Cys Gln Asp
1635 1640 1645
Leu Gly Ala Phe Thr Glu Ser Met Val Val Phe Gly Cys Pro Asn
1650 1655 1660
<210> 10
<211> 5132

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Complement Protein C3

<400> 10

agataaaaag ccagctccag caggcgctgc tcactcctcc ccatcctctc cctctgtccc 60

tctgtccctc tgaccctgca ctgtcccagc accatgggac ccacctcagg tcccagcctg 120

ctgctcctgc tactaaccca cctccccctg gctctgggga gtcccatgta ctctatcatc 180

acccccaaca tcttgcggct ggagagcgag gagaccatgg tgctggaggc ccacgacgcg 240

caaggggatg ttccagtcac tgttactgtc cacgacttcc caggcaaaaa actagtgctg 300

tccagtgaga agactgtgct gacccctgcc accaaccaca tgggcaacgt caccttcacg 360

atcccagcca acagggagtt caagtcagaa aaggggcgca acaagttcgt gaccgtgcag 420

gccaccttcg ggacccaagt ggtggagaag gtggtgctgg tcagcctgca gagcgggtac 480

ctcttcatcc agacagacaa gaccatctac acccctggct ccacagttct ctatcggatc 540

ttcaccgtca accacaagct gctacccgtg ggccggacgg tcatggtcaa cattgagaac 600

ccggaaggca tcccggtcaa gcaggactcc ttgtcttctc agaaccagct tggcgtcttg 660

cccttgtctt gggacattcc ggaactcgtc aacatgggcc agtggaagat ccgagcctac 720

tatgaaaact caccacagca ggtcttctcc actgagtttg aggtgaagga gtacgtgctg 780

cccagtttcg aggtcatagt ggagcctaca gagaaattct actacatcta taacgagaag 840

ggcctggagg tcaccatcac cgccaggttc ctctacggga agaaagtgga gggaactgcc 900

tttgtcatct tcgggatcca ggatggcgaa cagaggattt ccctgcctga atccctcaag 960

cgcattccga ttgaggatgg ctcgggggag gttgtgctga gccggaaggt actgctggac 1020

ggggtgcaga acccccgagc agaagacctg gtggggaagt ctttgtacgt gtctgccacc 1080

gtcatcttgc actcaggcag tgacatggtg caggcagagc gcagcgggat ccccatcgtg 1140

acctctccct accagatcca cttcaccaag acacccaagt acttcaaacc aggaatgccc 1200

tttgacctca tggtgttcgt gacgaaccct gatggctctc cagcctaccg agtccccgtg 1260

gcagtccagg gcgaggacac tgtgcagtct ctaacccagg gagatggcgt ggccaaactc 1320

agcatcaaca cacaccccag ccagaagccc ttgagcatca cggtgcgcac gaagaagcag 1380

gagctctcgg aggcagagca ggctaccagg accatgcagg ctctgcccta cagcaccgtg 1440

ggcaactcca acaattacct gcatctctca gtgctacgta cagagctcag acccggggag 1500

accctcaacg tcaacttcct cctgcgaatg gaccgcgccc acgaggccaa gatccgctac 1560

tacacctacc tgatcatgaa caagggcagg ctgttgaagg cgggacgcca ggtgcgagag 1620

cccggccagg acctggtggt gctgcccctg tccatcacca ccgacttcat cccttccttc 1680

cgcctggtgg cgtactacac gctgatcggt gccagcggcc agagggaggt ggtggccgac 1740

tccgtgtggg tggacgtcaa ggactcctgc gtgggctcgc tggtggtaaa aagcggccag 1800

tcagaagacc ggcagcctgt acctgggcag cagatgaccc tgaagataga gggtgaccac 1860

ggggcccggg tggtactggt ggccgtggac aagggcgtgt tcgtgctgaa taagaagaac 1920

aaactgacgc agagtaagat ctgggacgtg gtggagaagg cagacatcgg ctgcaccccg 1980

ggcagtggga aggattacgc cggtgtcttc tccgacgcag ggctgacctt cacgagcagc 2040

agtggccagc agaccgccca gagggcagaa cttcagtgcc cgcagccagc cgcccgccga 2100

cgccgttccg tgcagctcac ggagaagcga atggacaaag tcggcaagta ccccaaggag 2160

ctgcgcaagt gctgcgagga cggcatgcgg gagaacccca tgaggttctc gtgccagcgc 2220

cggacccgtt tcatctccct gggcgaggcg tgcaagaagg tcttcctgga ctgctgcaac 2280

tacatcacag agctgcggcg gcagcacgcg cgggccagcc acctgggcct ggccaggagt 2340

aacctggatg aggacatcat tgcagaagag aacatcgttt cccgaagtga gttcccagag 2400

agctggctgt ggaacgttga ggacttgaaa gagccaccga aaaatggaat ctctacgaag 2460

ctcatgaata tatttttgaa agactccatc accacgtggg agattctggc tgtgagcatg 2520

tcggacaaga aagggatctg tgtggcagac cccttcgagg tcacagtaat gcaggacttc 2580

ttcatcgacc tgcggctacc ctactctgtt gttcgaaacg agcaggtgga aatccgagcc 2640

gttctctaca attaccggca gaaccaagag ctcaaggtga gggtggaact actccacaat 2700

ccagccttct gcagcctggc caccaccaag aggcgtcacc agcagaccgt aaccatcccc 2760

cccaagtcct cgttgtccgt tccatatgtc atcgtgccgc taaagaccgg cctgcaggaa 2820

gtggaagtca aggctgctgt ctaccatcat ttcatcagtg acggtgtcag gaagtccctg 2880

aaggtcgtgc cggaaggaat cagaatgaac aaaactgtgg ctgttcgcac cctggatcca 2940

gaacgcctgg gccgtgaagg agtgcagaaa gaggacatcc cacctgcaga cctcagtgac 3000

caagtcccgg acaccgagtc tgagaccaga attctcctgc aagggacccc agtggcccag 3060

atgacagagg atgccgtcga cgcggaacgg ctgaagcacc tcattgtgac cccctcgggc 3120

tgcggggaac agaacatgat cggcatgacg cccacggtca tcgctgtgca ttacctggat 3180

gaaacggagc agtgggagaa gttcggccta gagaagcggc agggggcctt ggagctcatc 3240

aagaaggggt acacccagca gctggccttc agacaaccca gctctgcctt tgcggccttc 3300

gtgaaacggg cacccagcac ctggctgacc gcctacgtgg tcaaggtctt ctctctggct 3360

gtcaacctca tcgccatcga ctcccaagtc ctctgcgggg ctgttaaatg gctgatcctg 3420

gagaagcaga agcccgacgg ggtcttccag gaggatgcgc ccgtgataca ccaagaaatg 3480

attggtggat tacggaacaa caacgagaaa gacatggccc tcacggcctt tgttctcatc 3540

tcgctgcagg aggctaaaga tatttgcgag gagcaggtca acagcctgcc aggcagcatc 3600

actaaagcag gagacttcct tgaagccaac tacatgaacc tacagagatc ctacactgtg 3660

gccattgctg gctatgctct ggcccagatg ggcaggctga aggggcctct tcttaacaaa 3720

tttctgacca cagccaaaga taagaaccgc tgggaggacc ctggtaagca gctctacaac 3780

gtggaggcca catcctatgc cctcttggcc ctactgcagc taaaagactt tgactttgtg 3840

cctcccgtcg tgcgttggct caatgaacag agatactacg gtggtggcta tggctctacc 3900

caggccacct tcatggtgtt ccaagccttg gctcaatacc aaaaggacgc ccctgaccac 3960

caggaactga accttgatgt gtccctccaa ctgcccagcc gcagctccaa gatcacccac 4020

cgtatccact gggaatctgc cagcctcctg cgatcagaag agaccaagga aaatgagggt 4080

ttcacagtca cagctgaagg aaaaggccaa ggcaccttgt cggtggtgac aatgtaccat 4140

gctaaggcca aagatcaact cacctgtaat aaattcgacc tcaaggtcac cataaaacca 4200

gcaccggaaa cagaaaagag gcctcaggat gccaagaaca ctatgatcct tgagatctgt 4260

accaggtacc ggggagacca ggatgccact atgtctatat tggacatatc catgatgact 4320

ggctttgctc cagacacaga tgacctgaag cagctggcca atggtgttga cagatacatc 4380

tccaagtatg agctggacaa agccttctcc gataggaaca ccctcatcat ctacctggac 4440

aaggtctcac actctgagga tgactgtcta gctttcaaag ttcaccaata ctttaatgta 4500

gagcttatcc agcctggagc agtcaaggtc tacgcctatt acaacctgga ggaaagctgt 4560

acccggttct accatccgga aaaggaggat ggaaagctga acaagctctg ccgtgatgaa 4620

ctgtgccgct gtgctgagga gaattgcttc atacaaaagt cggatgacaa ggtcaccctg 4680

gaagaacggc tggacaaggc ctgtgagcca ggagtggact atgtgtacaa gacccgactg 4740

gtcaaggttc agctgtccaa tgactttgac gagtacatca tggccattga gcagaccatc 4800

aagtcaggct cggatgaggt gcaggttgga cagcagcgca cgttcatcag ccccatcaag 4860

tgcagagaag ccctgaagct ggaggagaag aaacactacc tcatgtgggg tctctcctcc 4920

gatttctggg gagagaagcc caacctcagc tacatcatcg ggaaggacac ttgggtggag 4980

cactggcccg aggaggacga atgccaagac gaagagaacc agaaacaatg ccaggacctc 5040

ggcgccttca ccgagagcat ggttgtcttt gggtgcccca actgaccaca cccccattcc 5100

cccactccag ataaagcttc agttatatct ca 5132

<210

> 11

<211> 855

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) 381V/
674V Accession NO. AAD42765

<400> 11

Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
1 5 10 15

Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
20 25 30

Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
35 40 45

Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
50 55 60

Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65 70 75 80

Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
85 90 95

Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
100 105 110

Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
115 120 125

Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
130 135 140

Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145 150 155 160

Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
165 170 175

Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
180 185 190

Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
195 200 205

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

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

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

Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
370 375 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385 390 395 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
405 410 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
420 425 430

Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
435 440 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys

```
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495

Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560

Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620

Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685

Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
```

Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705 710 715 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
725 730 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
740 745 750

Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
755 760 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
770 775 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785 790 795 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
805 810 815

Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
820 825 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
835 840 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
850 855

<210> 12
<211> 855
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 12

Met Gly Ser Asn Arg Gly Arg Lys Ala Gly Gly Gly Ser Gln Asp Phe
1 5 10 15

Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg Leu Glu Asn Met Asn Gly Phe
20 25 30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Ala Asn Asn Ala Lys Lys Val Glu
35 40 45
Lys Arg Gly Pro Arg Arg Trp Val Val Leu Val Ala Val Leu Phe Ser

50 55 60

Phe Leu Leu Leu Ser Leu Met Ala Gly Leu Leu Val Trp His Phe His
65 70 75 80

Tyr Arg Asn Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly His Leu Arg Ile
85 90 95

Thr Asn Glu Ile Phe Leu Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Thr Ser Thr Glu
100 105 110

Phe Ile Ser Leu Ala Ser Gln Val Lys Glu Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
115 120 125

Asn Glu Val Pro Val Leu Gly Pro Tyr His Lys Lys Ser Ala Val Thr
130 135 140

Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145 150 155 160

Ile Pro Pro His Leu Ala Glu Glu Val Asp Arg Ala Met Ala Val Glu
165 170 175

Arg Val Val Thr Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ala Leu Lys Ser Phe Val
180 185 190

Leu Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Ile Asp Pro Arg Met Leu Gln Arg
195 200 205

Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Ala Leu His Ala His Gly Ala Ala
210 215 220

Val Thr Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asn Ser Pro Tyr Pro Ala
225 230 235 240

His Ala Arg Cys Gln Trp Val Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
245 250 255

Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Val Ala Pro Cys Asp Glu His Gly
260 265 270

Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asp Ser Leu Ser Pro Met Glu Pro His
275 280 285

Ala Val Val Arg Leu Cys Gly Thr Phe Ser Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
290 295 300

Phe Leu Ser Ser Gln Asn Val Phe Leu Val Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305 310 315 320
Asp Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Lys
325 330 335

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

Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
405 410 415
Val Val Ser Ser Asn Ser Ser Lys Ile Thr Val His Phe His Ser Asp
420 425 430
His Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
435 440 445
Ser Asn Asp Pro Cys Pro Gly Met Phe Met Cys Lys Thr Gly Arg Cys
450 455 460

Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Pro Asp Tyr
465 470 475 480
Ser Asp Glu Arg Tyr Cys Arg Cys Asn Ala Thr His Gln Phe Thr Cys
485 490 495
Lys Asn Gln Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
500 505 510
Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Glu Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gly
515 520 525

Ser Phe Lys Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Pro Gln Ser Gln Lys Cys
530 535 540
Asn Gly Lys Asp Asn Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Asp

545 550 555 560

Ser Val Asn Val Val Ser Cys Thr Lys Tyr Thr Tyr Arg Cys Gln Asn

565 570 575

Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Thr Asp

580 585 590

Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asn Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser

595 600 605

Phe Thr Lys Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asn Ala Asp Glu Gly

610 615 620

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

625 630 635 640

Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asp Trp Leu Val Ser Ala Ala His

645 650 655

Cys Phe Gln Asp Asp Lys Asn Phe Lys Tyr Ser Asp Tyr Thr Met Trp

660 665 670

Thr Ala Phe Leu Gly Leu Leu Asp Gln Ser Lys Arg Ser Ala Ser Gly

675 680 685

Val Gln Glu Leu Lys Leu Lys Arg Ile Ile Thr His Pro Ser Phe Asn

690 695 700

Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Ser

705 710 715 720

Val Glu Tyr Ser Thr Val Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Thr

725 730 735

His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His

740 745 750

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

755 760 765

Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asp Leu Met Pro Gln Gln Ile

770 775 780

Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser

785 790 795 800

Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Ala Glu Lys Asp Gly
805 810 815
Arg Met Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln
820 825 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Val Val Arg Asp Trp
835 840 845

Ile Lys Glu His Thr Gly Val
850 855

<210> 13
<211> 855
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus
<400> 13

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

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

Phe Ile Ser Leu Ala Ser Gln Val Lys Glu Ala Leu Lys Leu Met Tyr
115 120 125
Ser Glu Val Pro Val Leu Gly Pro Tyr His Lys Lys Ser Thr Val Thr
130 135 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser

145 150 155 160

Ile Pro Pro His Leu Glu Glu Glu Val Asp Arg Ala Met Ala Val Glu

165 170 175

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

180 185 190

Leu Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Ile Asp Pro Arg Met Leu Gln Arg

195 200 205

Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Ala Leu His Ala Arg Gly Arg Thr

210 215 220

Val Thr Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asn Ser Pro Tyr Pro Ala

225 230 235 240

His Ala Arg Cys Gln Trp Val Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu

245 250 255

Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Val Ala Pro Cys Asp Gly His Asp

260 265 270

Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asp Ser Leu Ser Pro Met Glu Pro His

275 280 285

Ala Val Val Arg Leu Cys Gly Thr Phe Ser Pro Ser Tyr Asn Leu Thr

290 295 300

Phe Leu Ser Ser Gln Asn Val Phe Leu Val Thr Leu Ile Thr Asn Thr

305 310 315 320

Asp Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Lys

325 330 335

Met Ser Ser Cys Gly Gly Leu Leu Ser Glu Ala Gln Gly Thr Phe Ser

340 345 350

Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asn Cys Thr Trp

355 360 365

Asn Ile Lys Val Pro Asn Asn Arg Asn Val Lys Val Arg Phe Lys Leu

370 375 380

Phe Tyr Leu Val Asp Pro Asn Ile Pro Val Gly Ser Cys Thr Lys Asp

385 390 395 400

Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Phe Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
405 410 415
Val Val Ser Ser Asn Ser Ser Lys Ile Thr Val His Phe His Ser Asp
420 425 430

His Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
435 440 445
Ser Asn Asp Pro Cys Pro Gly Met Phe Met Cys Lys Thr Gly Arg Cys
450 455 460
Ile Arg Lys Asp Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Pro Asp Tyr
465 470 475 480
Ser Asp Glu Arg His Cys Arg Cys Asn Ala Thr His Gln Phe Met Cys
485 490 495

Lys Asn Gln Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
500 505 510
Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Glu Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gly
515 520 525
Ser Phe Lys Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Pro Gln Ser Gln Gln Cys
530 535 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Asp
545 550 555 560

Asn Val Asn Ala Val Ser Cys Thr Lys Tyr Thr Tyr Arg Cys Gln Asn
565 570 575
Gly Leu Cys Leu Asn Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Lys Asp
580 585 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asn Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
595 600 605
Phe Thr Lys Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asn Ala Asp Glu Gly
610 615 620

Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Leu
625 630 635 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asp Trp Leu Val Ser Ala Ala His

645 650 655

Cys Phe Gln Asp Glu Thr Ile Phe Lys Tyr Ser Asp His Thr Met Trp

660 665 670

Thr Ala Phe Leu Gly Leu Leu Asp Gln Ser Lys Arg Ser Ala Ser Gly

675 680 685

Val Gln Glu His Lys Leu Lys Arg Ile Ile Thr His Pro Ser Phe Asn

690 695 700

Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro

705 710 715 720

Ala Glu Tyr Ser Thr Val Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Asn Thr

725 730 735

His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His

740 745 750

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

755 760 765

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

770 775 780

Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser

785 790 795 800

Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Lys Asp Gly

805 810 815

Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln

820 825 830

Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Ile Pro Glu Val Arg Asp Trp

835 840 845

Ile Lys Glu Gln Thr Gly Val

850 855

<210> 14

<211> 263

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> chymotrypsin B

<400> 14

```
Met Ala Phe Leu Trp Leu Leu Ser Cys Trp Ala Leu Leu Gly Thr Thr
 1               5                  10                  15

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

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

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

Cys Met Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Gln Lys Asp Gly Ala
    210                 215                 220
Trp Thr Leu Val Gly Ile Val Ser Trp Gly Ser Asp Thr Cys Ser Thr
```

225 230 235 240

Ser Ser Pro Gly Val Tyr Ala Arg Val Thr Lys Leu Ile Pro Trp Val

245 250 255

Gln Lys Ile Leu Ala Ala Asn

260

<210> 15

<211> 865

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> chymotrypsin B

<400> 15

ccctgccagc ggcaccatgg ctttcctctg gctcctctcc tgctgggccc tcctgggtac 60

caccttcggc tgcggggtcc ccgccatcca ccctgtgctc agcggcctgt ccaggatcgt 120

gaatggggag gacgccgtcc ccggctcctg gccctggcag gtgtccctgc aggacaaaac 180

cggcttccac ttctgcgggg gctccctcat cagcgaggac tgggtggtca ccgctgccca 240

ctgcggggtc aggacctccg acgtggtcgt ggctggggag tttgaccagg gctctgacga 300

ggagaacatc caggtcctga agatcgccaa ggtcttcaag aaccccaagt tcagcattct 360

gaccgtgaac aatgacatca ccctgctgaa gctggccaca cctgcccgct tctcccagac 420

agtgtccgcc gtgtgcctgc ccagcgccga cgacgacttc cccgcgggga cactgtgtgc 480

caccacaggc tggggcaaga ccaagtacaa cgccaacaag acccctgaca agctgcagca 540

ggcagccctg cccctcctgt ccaatgccga atgcaagaag tcctggggca ggaggatcac 600

cgacgtgatg atctgtgccg gggccagtgg cgtctcctcc tgcatgggcg actctggcgg 660

tcccctggtc tgccaaaagg atggagcctg gaccctggtg ggcattgtgt cctggggcag 720

cgacacctgc tccacctcca gccctggcgt gtacgcccgt gtcaccaagc tcataccttg 780

ggtgcagaag atcctggctg ccaactgagc ccgcggctcc ctccgaccct gctccccaca 840

gagcctcagt aaacccatgg aacac 865

<210> 16

<211> 1637

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Complement Protein C3: mature 2 chain

<400> 16

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

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

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

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

225 230 235 240

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

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

Val Gln Gly Glu Asp Thr Val Gln Ser Leu Thr Gln Gly Asp Gly Val
370 375 380
Ala Lys Leu Ser Ile Asn Thr His Pro Ser Gln Lys Pro Leu Ser Ile
385 390 395 400
Thr Val Arg Thr Lys Lys Gln Glu Leu Ser Glu Ala Glu Gln Ala Thr
405 410 415
Arg Thr Met Gln Ala Leu Pro Tyr Ser Thr Val Gly Asn Ser Asn Asn
420 425 430

Tyr Leu His Leu Ser Val Leu Arg Thr Glu Leu Arg Pro Gly Glu Thr
435 440 445
Leu Asn Val Asn Phe Leu Leu Arg Met Asp Arg Ala His Glu Ala Lys
450 455 460
Ile Arg Tyr Tyr Thr Tyr Leu Ile Met Asn Lys Gly Arg Leu Leu Lys
465 470 475 480

Ala Gly Arg Gln Val Arg Glu Pro Gly Gln Asp Leu Val Val Leu Pro
485 490 495

Leu Ser Ile Thr Thr Asp Phe Ile Pro Ser Phe Arg Leu Val Ala Tyr
500 505 510
Tyr Thr Leu Ile Gly Ala Ser Gly Gln Arg Glu Val Val Ala Asp Ser
515 520 525
Val Trp Val Asp Val Lys Asp Ser Cys Val Gly Ser Leu Val Val Lys
530 535 540
Ser Gly Gln Ser Glu Asp Arg Gln Pro Val Pro Gly Gln Gln Met Thr
545 550 555 560

Leu Lys Ile Glu Gly Asp His Gly Ala Arg Val Val Leu Val Ala Val
565 570 575
Asp Lys Gly Val Phe Val Leu Asn Lys Lys Asn Lys Leu Thr Gln Ser
580 585 590
Lys Ile Trp Asp Val Val Glu Lys Ala Asp Ile Gly Cys Thr Pro Gly
595 600 605
Ser Gly Lys Asp Tyr Ala Gly Val Phe Ser Asp Ala Gly Leu Thr Phe
610 615 620

Thr Ser Ser Ser Gly Gln Gln Thr Ala Gln Arg Ala Glu Leu Gln Cys
625 630 635 640
Pro Gln Pro Ala Ala Ser Val Gln Leu Thr Glu Lys Arg Met Asp Lys
645 650 655
Val Gly Lys Tyr Pro Lys Glu Leu Arg Lys Cys Cys Glu Asp Gly Met
660 665 670
Arg Glu Asn Pro Met Arg Phe Ser Cys Gln Arg Arg Thr Arg Phe Ile
675 680 685

Ser Leu Gly Glu Ala Cys Lys Lys Val Phe Leu Asp Cys Cys Asn Tyr
690 695 700
Ile Thr Glu Leu Arg Arg Gln His Ala Arg Ala Ser His Leu Gly Leu
705 710 715 720
Ala Arg Ser Asn Leu Asp Glu Asp Ile Ile Ala Glu Glu Asn Ile Val

725 730 735

Ser Arg Ser Glu Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Asn Val Glu Asp Leu

740 745 750

Lys Glu Pro Pro Lys Asn Gly Ile Ser Thr Lys Leu Met Asn Ile Phe

755 760 765

Leu Lys Asp Ser Ile Thr Thr Trp Glu Ile Leu Ala Val Ser Met Ser

770 775 780

Asp Lys Lys Gly Ile Cys Val Ala Asp Pro Phe Glu Val Thr Val Met

785 790 795 800

Gln Asp Phe Phe Ile Asp Leu Arg Leu Pro Tyr Ser Val Val Arg Asn

805 810 815

Glu Gln Val Glu Ile Arg Ala Val Leu Tyr Asn Tyr Arg Gln Asn Gln

820 825 830

Glu Leu Lys Val Arg Val Glu Leu Leu His Asn Pro Ala Phe Cys Ser

835 840 845

Leu Ala Thr Thr Lys Arg Arg His Gln Gln Thr Val Thr Ile Pro Pro

850 855 860

Lys Ser Ser Leu Ser Val Pro Tyr Val Ile Val Pro Leu Lys Thr Gly

865 870 875 880

Leu Gln Glu Val Glu Val Lys Ala Ala Val Tyr His His Phe Ile Ser

885 890 895

Asp Gly Val Arg Lys Ser Leu Lys Val Val Pro Glu Gly Ile Arg Met

900 905 910

Asn Lys Thr Val Ala Val Arg Thr Leu Asp Pro Glu Arg Leu Gly Arg

915 920 925

Glu Gly Val Gln Lys Glu Asp Ile Pro Pro Ala Asp Leu Ser Asp Gln

930 935 940

Val Pro Asp Thr Glu Ser Glu Thr Arg Ile Leu Leu Gln Gly Thr Pro

945 950 955 960

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

965 970 975

Leu Ile Val Thr Pro Ser Gly Cys Gly Glu Gln Asn Met Ile Gly Met
980 985 990
Thr Pro Thr Val Ile Ala Val His Tyr Leu Asp Glu Thr Glu Gln Trp
995 1000 1005

Glu Lys Phe Gly Leu Glu Lys Arg Gln Gly Ala Leu Glu Leu Ile Lys
1010 1015 1020
Lys Gly Tyr Thr Gln Gln Leu Ala Phe Arg Gln Pro Ser Ser Ala Phe
1025 1030 1035 1040
Ala Ala Phe Val Lys Arg Ala Pro Ser Thr Trp Leu Thr Ala Tyr Val
1045 1050 1055
Val Lys Val Phe Ser Leu Ala Val Asn Leu Ile Ala Ile Asp Ser Gln
1060 1065 1070

Val Leu Cys Gly Ala Val Lys Trp Leu Ile Leu Glu Lys Gln Lys Pro
1075 1080 1085
Asp Gly Val Phe Gln Glu Asp Ala Pro Val Ile His Gln Glu Met Ile
1090 1095 1100
Gly Gly Leu Arg Asn Asn Asn Glu Lys Asp Met Ala Leu Thr Ala Phe
1105 1110 1115 1120
Val Leu Ile Ser Leu Gln Glu Ala Lys Asp Ile Cys Glu Glu Gln Val
1125 1130 1135

Asn Ser Leu Pro Gly Ser Ile Thr Lys Ala Gly Asp Phe Leu Glu Ala
1140 1145 1150
Asn Tyr Met Asn Leu Gln Arg Ser Tyr Thr Val Ala Ile Ala Gly Tyr
1155 1160 1165
Ala Leu Ala Gln Met Gly Arg Leu Lys Gly Pro Leu Leu Asn Lys Phe
1170 1175 1180
Leu Thr Thr Ala Lys Asp Lys Asn Arg Trp Glu Asp Pro Gly Lys Gln
1185 1190 1195 1200

Leu Tyr Asn Val Glu Ala Thr Ser Tyr Ala Leu Leu Ala Leu Leu Gln
1205 1210 1215
Leu Lys Asp Phe Asp Phe Val Pro Pro Val Val Arg Trp Leu Asn Glu

1220 1225 1230

Gln Arg Tyr Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Ala Thr Phe Met

1235 1240 1245

Val Phe Gln Ala Leu Ala Gln Tyr Gln Lys Asp Ala Pro Asp His Gln

1250 1255 1260

Glu Leu Asn Leu Asp Val Ser Leu Gln Leu Pro Ser Arg Ser Ser Lys

1265 1270 1275 1280

Ile Thr His Arg Ile His Trp Glu Ser Ala Ser Leu Leu Arg Ser Glu

1285 1290 1295

Glu Thr Lys Glu Asn Glu Gly Phe Thr Val Thr Ala Glu Gly Lys Gly

1300 1305 1310

Gln Gly Thr Leu Ser Val Val Thr Met Tyr His Ala Lys Ala Lys Asp

1315 1320 1325

Gln Leu Thr Cys Asn Lys Phe Asp Leu Lys Val Thr Ile Lys Pro Ala

1330 1335 1340

Pro Glu Thr Glu Lys Arg Pro Gln Asp Ala Lys Asn Thr Met Ile Leu

1345 1350 1355 1360

Glu Ile Cys Thr Arg Tyr Arg Gly Asp Gln Asp Ala Thr Met Ser Ile

1365 1370 1375

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

1380 1385 1390

Lys Gln Leu Ala Asn Gly Val Asp Arg Tyr Ile Ser Lys Tyr Glu Leu

1395 1400 1405

Asp Lys Ala Phe Ser Asp Arg Asn Thr Leu Ile Ile Tyr Leu Asp Lys

1410 1415 1420

Val Ser His Ser Glu Asp Asp Cys Leu Ala Phe Lys Val His Gln Tyr

1425 1430 1435 1440

Phe Asn Val Glu Leu Ile Gln Pro Gly Ala Val Lys Val Tyr Ala Tyr

1445 1450 1455

Tyr Asn Leu Glu Glu Ser Cys Thr Arg Phe Tyr His Pro Glu Lys Glu

1460 1465 1470

Asp Gly Lys Leu Asn Lys Leu Cys Arg Asp Glu Leu Cys Arg Cys Ala
1475 1480 1485

Glu Glu Asn Cys Phe Ile Gln Lys Ser Asp Asp Lys Val Thr Leu Glu
1490 1495 1500

Glu Arg Leu Asp Lys Ala Cys Glu Pro Gly Val Asp Tyr Val Tyr Lys
1505 1510 1515 1520

Thr Arg Leu Val Lys Val Gln Leu Ser Asn Asp Phe Asp Glu Tyr Ile
1525 1530 1535

Met Ala Ile Glu Gln Thr Ile Lys Ser Gly Ser Asp Glu Val Gln Val
1540 1545 1550

Gly Gln Gln Arg Thr Phe Ile Ser Pro Ile Lys Cys Arg Glu Ala Leu
1555 1560 1565

Lys Leu Glu Glu Lys Lys His Tyr Leu Met Trp Gly Leu Ser Ser Asp
1570 1575 1580

Phe Trp Gly Glu Lys Pro Asn Leu Ser Tyr Ile Ile Gly Lys Asp Thr
1585 1590 1595 1600

Trp Val Glu His Trp Pro Glu Glu Asp Glu Cys Gln Asp Glu Glu Asn
1605 1610 1615

Gln Lys Gln Cys Gln Asp Leu Gly Ala Phe Thr Glu Ser Met Val Val
1620 1625 1630

Phe Gly Cys Pro Asn
1635

<210> 17

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> C3 convertase cleavage site 748-749

<400> 17

Gly Leu Ala Arg
1

<210> 18

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Factor I cleavage site 954-955

<400> 18

Arg Leu Gly Arg

1

<210> 19

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Factor I cleavage site 1303-1304

<400> 19

Leu Pro Ser Arg

1

<210> 20

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Factor I cleavage site 1320-1321

<400> 20

Ser Leu Leu Arg

1

<210> 21

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192

E

<400> 21

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 22

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 22

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 23

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L /C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 23

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Lys Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 24

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L

/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 24

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

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

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

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

<210> 25

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 25

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 26

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L /C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 26

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Lys Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 27

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L
/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 27

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 28

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L

/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 28

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

<210> 29
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D
<400> 29
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

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

100 105 110

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

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

Gly Val

<210> 30
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D
<400> 30
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

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

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

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 31
<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/F97W/ins97aN/T98G
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E

<400> 31

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Pro Trp Asn Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

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

<210> 32
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 32
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

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

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

<210> 33
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins97aV/T98G
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D
<400> 33
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

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

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

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

Gly Val

<210> 34
<211> 242
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins97aG/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 34

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

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

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

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
```

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 35

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P /F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 35

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 36

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 36

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 37

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 37

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
        35                  40                  45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Asp Ala Pro Leu Asp
                85                  90                  95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
```

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

Gly Val

<210> 38
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D
<400> 38
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

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

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 39
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/T98P/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D
<400> 39
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

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

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

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

<210> 40
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P

/F99L/C122S/G151H/Q175L

<400> 40

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 41

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T

<400> 41

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 42

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41D/C122S/G151N/Q192T

<400> 42

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 43

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/F99L/C122S/G151N/Q192V

<400> 43

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 44

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T

<400> 44

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

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

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

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

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 45
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41D/Y59F/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T
<400> 45
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

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

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 46

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41D/Y59F/C122S/G151N/Q192T

<400> 46

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

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

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

<210> 47
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L

/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 47

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

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

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

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

225 230 235 240

Gly Val

<210> 48

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L

/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 48

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 49

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/
C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 49

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 50

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/
C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 50

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 51

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/
C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 51

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Ser Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190

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

<210> 52
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C1
22S/G151H/Q175L/Q192D
<400> 52
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

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

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

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

Val

<210> 53
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D
<400> 53

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

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

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

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 54

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P /C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 54

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 55

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P /F99L/C122S/Q175L/Q192D

<400> 55

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 56

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P

/F99L/C122S/G151H/Q192D

<400> 56

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

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

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

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

Gly Val

<210> 57

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D

<400> 57

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 58

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D

<400> 58

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

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

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 59
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/
Q192D

<400> 59

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15

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

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

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

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

<210> 60

<211> 855

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1)
pro-peptide 381S 674V

<400> 60

Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe

1 5 10 15

Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu

20 25 30

Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu

35 40 45

Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly

50 55 60

Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln

65 70 75 80

Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile

85 90 95

Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu

100 105 110

Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr

115 120 125

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

130 135 140

Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
180 185 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg

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

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

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

385 390 395 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
405 410 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp

420 425 430

Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp

435 440 445

Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn

500 505 510

Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln

515 520 525

Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys

530 535 540

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

545 550 555 560

Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn

565 570 575

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

580 585 590

Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser

595 600 605

Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly

610 615 620

Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile

625 630 635 640

Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His

645 650 655

Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp

660 665 670

Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
675 680 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
690 695 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro

705 710 715 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
725 730 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
740 745 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
755 760 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile

770 775 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785 790 795 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
805 810 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
820 825 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp

835 840 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
850 855
<210> 61
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> IgG1; FC 99-330

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 62

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> hIgG1 Fc

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 63

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D

<400> 63

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

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

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

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

<210> 64
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/

Q192D

<400> 64

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

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

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

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
```

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 65

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/

Q192D/D217V

<400> 65

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Tyr Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 66

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V

<400> 66

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

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

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

225 230 235 240
Gly Val

<210> 67
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D

/D217V

<400> 67

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Tyr Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 68

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41S/D96M/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V

<400> 68

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

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

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

<210> 69
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192V/D217I
<400> 69
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 70

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192H

<400> 70

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

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

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

<210> 71
<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192N/D217V

<400> 71

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asn Gly Asp Ser

180 185 190

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

<210> 72
<211> 242
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L
/Q192D
<400> 72
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Tyr Arg

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

100 105 110

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

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

225 230 235 240
Gly Val

<210> 73
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/
D217V
<400> 73
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

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

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

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

210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 74
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192V

<400> 74

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190

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

195 200 205

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

<210> 75
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41S/P49S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V
<400> 75

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

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

115 120 125

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

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

<210> 76
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192N
/I207V
<400> 76
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asn Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 77

<211> 241

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41T/F97W/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217L

<400> 77

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Trp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 78

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41G/F97L/F99L/C122S/Q175A/Q192T/D217V

<400> 78

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

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

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 79
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41G/F97V/F99L/C122S/G151Q/Q175M/Q192A/D217L
<400> 79
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Val Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 80

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41G/F97I/F99L/C122S/G151L/Q175M/Q192S/D217V

<400> 80

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

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

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

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

<210> 81

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G/D217I

<400> 81

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 82

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Buforin II

<400> 82

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

1 5 10 15

Arg Leu Leu Arg Lys

20

<210> 83

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DPV3

<400> 83

Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser

1 5 10 15

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DPV6

<400> 84

Gly Arg Pro Arg Glu Ser Gly Lys Lys Arg Lys Arg Lys Arg Leu Lys
1 5 10 15
Pro

<210> 85

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DPV7

<400> 85

Gly Lys Arg Lys Lys Lys Gly Lys Leu Gly Lys Lys Arg Asp Pro
1 5 10 15

<210> 86

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DPV7b

<400> 86

Gly Lys Arg Lys Lys Lys Gly Lys Leu Gly Lys Lys Arg Pro Arg Ser
1 5 10 15
Arg

<210> 87

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DPV3/10

<400> 87

Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser Arg Arg Ala Arg Arg Ser Pro Arg
1 5 10 15

His Leu

<210> 88

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DPV10/6

<400> 88

Ser Arg Arg Ala Arg Arg Ser Pro Arg Glu Ser Gly Lys Lys Arg Lys
1 5 10 15

Arg Lys Arg

<210> 89

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220>

<223> DPV1047

<400> 89

Val Lys Arg Gly Leu Lys Leu Arg His Val Arg Pro Arg Val Thr Arg
1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 90

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DPV1048

<400> 90

Val Lys Arg Gly Leu Lys Leu Arg His Val Arg Pro Arg Val Thr Arg

1 5 10 15

Asp Val

<210> 91

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220>

<223> DPV10

<400> 91

Ser Arg Arg Ala Arg Arg Ser Pro Arg His Leu Gly Ser Gly

1 5 10

<210> 92

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DPV15

<400> 92

Leu Arg Arg Glu Arg Gln Ser Arg Leu Arg Arg Glu Arg Gln Ser Arg

1 5 10 15

<210> 93

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> DPV15b

<400> 93

Gly Ala Tyr Asp Leu Arg Arg Arg Glu Arg Gln Ser Arg Leu Arg Arg

1 5 10 15

Arg Glu Arg Gln Ser Arg

20

<210> 94

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> GALA

<400> 94

Trp Glu Ala Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu His

1 5 10 15

Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Glu Ala Leu Ala Ala

20 25 30

<210> 95

<211> 21

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220>

<223> Fibrinogen beta chain

<400> 95

Lys Gly Ser Trp Tyr Ser Met Arg Lys Met Ser Met Lys Ile Arg Pro

1 5 10 15

Phe Phe Pro Gln Gln

20

<210> 96

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Fibrinogen gamma chain precursor

<400> 96

Lys Thr Arg Tyr Tyr Ser Met Lys Lys Thr Thr Met Lys Ile Ile Pro
1 5 10 15

Phe Asn Arg Leu
20

<210> 97
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Fibrinogen alpha chain
<400> 97
Arg Gly Ala Asp Tyr Ser Leu Arg Ala Val Arg Met Lys Ile Arg Pro
1 5 10 15
Leu Val Thr Gln
20

<210> 98
<211> 24
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> hCT(9-32)
<400> 98
Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Phe Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro
20

<210> 99
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> HN-1
<400> 99

Thr Ser Pro Leu Asn Ile His Asn Gly Gln Lys Leu

1 5 10

<210> 100

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Influenza virus nucleoprotein (NLS)

<400> 100

Asn Ser Ala Ala Phe Glu Asp Leu Arg Val Leu Ser

1 5 10

<210> 101

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> KALA

<400> 101

Trp Glu Ala Lys Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys His

1 5 10 15

Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys Ala Leu Lys Ala Cys Glu Ala

20 25 30

<210> 102

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Ku70

<400> 102

Val Pro Met Leu Lys Pro Met Leu Lys Glu

1 5 10

<210> 103

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MAP

<400> 103

Lys Leu Ala Leu Lys Leu Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala Leu Lys

1 5 10 15

Leu Ala

<210> 104

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MPG

<400> 104

Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly

1 5 10 15

Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

20 25

<210> 105

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Human Fibroblast growth factor 4 (Kaposi

Fibroblast growth

factor)

<400> 105

Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro

1 5 10 15

<210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> N50 (NLS of NF-kB P50)

<400> 106

Val Gln Arg Lys Arg Gln Lys Leu Met

1 5

<210> 107

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Pep-1

<400> 107

Lys Glu Thr Trp Trp Glu Thr Trp Trp Thr Glu Trp Ser Gln Pro Lys

1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Val

20

<210> 108

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Pep-7

<400> 108

Ser Asp Leu Trp Glu Met Met Met Val Ser Leu Ala Cys Gln Tyr

1 5 10 15

<210> 109

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Penetratin

<400> 109

Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys

1 5 10 15

<210> 110

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Penetratin variant

<400> 110

Gly Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys

1 5 10 15

Lys

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Short Penetratin

<400> 111

Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys

1 5

<210> 112

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Penetratin 42-58

<400> 112

Glu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys

1 5 10 15

Lys

<210> 113

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Poly Arginine - R7

<400> 113

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Poly Arginine - R9

<400> 114

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5

<210> 115

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> pISL

<400> 115

Arg Val Ile Arg Val Trp Phe Gln Asn Lys Arg Cys Lys Asp Lys Lys

1 5 10 15

<210> 116

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

>

<223> Prion mouse PrPc1-28

<400> 116

Met Ala Asn Leu Gly Tyr Trp Leu Leu Ala Leu Phe Val Thr Met Trp
1 5 10 15

Thr Asp Val Gly Leu Cys Lys Lys Arg Pro Lys Pro
20 25

<210> 117

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> pVEC

<400> 117

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His
1 5 10 15

Ser Lys

<210> 118

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> pVEC variant

<400> 118

Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His
1 5 10 15

<210> 119

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> SAP

<400> 119

Val Arg Leu Pro Pro Pro Val Arg Leu Pro Pro Pro Val Arg Leu Pro
1 5 10 15

Pro Pro

<210> 120

<211

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> SV-40 (NLS)

<400> 120

Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

1 5

<210> 121

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> SynB1

<400> 121

Arg Gly Gly Arg Leu Ser Tyr Ser Arg Arg Arg Phe Ser Thr Ser Thr

1 5 10 15

Gly Arg

<210> 122

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> SynB3

<400> 122

Arg Arg Leu Ser Tyr Ser Arg Arg Arg Phe

1 5 10

<210> 123

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> SynB4

<400> 123

Ala Trp Ser Phe Arg Val Ser Tyr Arg Gly Ile Ser Tyr Arg Arg Ser

1 5 10 15

Arg

<210> 124

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Tat 47-60

<400> 124

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

1 5 10

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Tat 47-57

<400> 125

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 126

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Tat 47-56

<400> 126

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg

1 5 10

<210> 127

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Tat 48-56

<400> 127

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg

1 5

<210> 128

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Tat 48-57

<400> 128

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 129

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Tat 49-57

<400> 129

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5

<210> 130

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Tat 49-56

<400> 130

Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg

1 5

<210> 131

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Tat 48-60

<400> 131

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln

1 5 10

<210> 132

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Tat 48-52

<400> 132

Gly Arg Lys Lys Arg

1 5

<210> 133

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Tat 37-72

<400> 133

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

1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Phe Ser Gln Thr His Gln Val Ser

20 25 30

Leu Ser Lys Gln

35

<210> 134

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Tat 38-72

<400> 134

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

1 5 10 15

Gln Arg Arg Arg Pro Gln Phe Ser Gln Thr His Gln Val Ser Leu Ser

20 25 30

Lys Gln

<210> 135

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Tat 47-59

<400> 135

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro

1 5 10

<210> 136

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Transportan

<400> 136

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> 137

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Transportan 10

<400> 137

Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu

1 5 10 15

Ala Lys Lys Ile Leu

20

<210> 138

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Transportan derivative

<400> 138

Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly

1 5 10

<210> 139

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Transportan derivative 2

<400> 139

Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu

1 5 10

<210> 140

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VP22

<400> 140

Asp Ala Ala Thr Ala Thr Arg Gly Arg Ser Ala Ala Ser Arg Pro Thr

1 5 10 15

Glu Arg Pro Arg Ala Pro Ala Arg Ser Ala Ser Arg Pro Arg Arg Pro

20 25 30

Val Asp

<210> 141

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> VT5

<400> 141

Asp Pro Lys Gly Asp Pro Lys Gly Val Thr Val Thr Val Thr Val Thr

1 5 10 15

Val Thr Gly Lys Gly Asp Pro Lys Pro Asp

20 25

<210> 142

<211> 27

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220>

<223> Signal Sequence-based peptide

<400> 142

Gly Ala Leu Phe Leu Gly Trp Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly

1 5 10 15

Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

20 25

<210> 143

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Amphiphilic model peptide

<400> 143

Lys Leu Ala Leu Lys Leu Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala Leu Lys

1 5 10 15

Leu Ala

<210> 144

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Bacterial cell wall permeating

<400> 144

Lys Phe Phe Lys Phe Phe Lys Phe Phe Lys

1 5 10

<210> 145

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> LL- 37

<400> 145

Leu Leu Gly Asp Phe Phe Arg Lys Ser Lys Glu Lys Ile Gly Lys Glu
 1   5   10   15

Phe Lys Arg Ile Val Gln Arg Ile Lys Asp Phe Leu Arg Asn Leu Val
            20   25   30

Pro Arg Thr Glu Ser
        35

<210> 146

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Cecropin P1

<400> 146

Ser Trp Leu Ser Lys Thr Ala Lys Lys Leu Glu Asn Ser Ala Lys Lys
 1   5   10   15

Arg Ile Ser Glu Gly Ile Ala Ile Ala Ile Gln Gly Gly Pro Arg
            20   25   30

<210> 147

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> alpha defensin

<400> 147

Ala Cys Tyr Cys Arg Ile Pro Ala Cys Ile Ala Gly Glu Arg Arg Tyr
 1   5   10   15

Gly Thr Cys Ile Tyr Gln Gly Arg Leu Trp Ala Phe Cys Cys
            20   25   30

<210> 148

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> beta defensin

<400> 148

Asp His Tyr Asn Cys Val Ser Ser Gly Gly Gln Cys Leu Tyr Ser Ala

1 5 10 15

Cys Pro Ile Phe Thr Lys Ile Gln Gly Thr Cys Tyr Arg Gly Lys Ala

20 25 30

Lys Cys Cys Lys

35

<210> 149

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Bactenecin

<400> 149

Arg Lys Cys Arg Ile Trp Ile Arg Val Cys Arg

1 5 10

<210> 150

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> PR- 39

<400> 150

Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro

1 5 10 15

Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Gly Phe Pro Pro

20 25 30

Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro Gly Lys Arg

35 40

<210> 151

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Indolicidin

<400> 151

Ile Leu Pro Trp Lys Trp Pro Trp Trp Pro Trp Arg Arg

1 5 10

<210> 152

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MPS

<400> 152

Gly Ala Leu Phe Leu Gly Trp Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly

1 5 10 15

Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val

20 25

<210> 153

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> pIs1

<400> 153

Pro Val Ile Arg Arg Val Trp Phe Gln Asn Lys Arg Cys Lys Asp Lys

1 5 10 15

Lys

<210> 154

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain F97E/F99L/C122S/D217I/K224N

<400> 154

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

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

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

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

Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Asn Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 155
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain C122S/G193A

<400> 155
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

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

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Ala Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 156

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain C122S/G193E

<400> 156

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

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

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

<210> 157
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain D96_F97delinsWYY/T98P/F99L/C122S
<400> 157

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Trp Tyr Tyr Pro Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 158

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain F97D/F99L/C122S/Q192G

<400> 158

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

<210> 159
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G
<400> 159
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

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

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 160

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain C122S/G151N/G193A

<400> 160

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

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

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

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

Val

<210> 161
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain H40R/I41H/C122S/G151N

<400> 161

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 162

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain H40R/I41H/F97D/C122S/G151N

<400> 162

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Phe Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

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

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 163
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain H40R/I41H/F97E/C122S
<400> 163
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Glu Thr Phe Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 164

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E

<400> 164

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

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

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

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

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

<210> 165

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
H40R/I41H/Y60gL/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/D217I/
K224S

<400> 165

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

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

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

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
180 185 190

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

<210> 166
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151D/Q192G
<400> 166
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

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

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 167

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain H40R/I41H/F97D/F99L/Q192G

<400> 167

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

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

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

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

Val

<210> 168
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192H/D217I/K224R

<400> 168

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

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

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

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

Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 169
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217M/K224R
<400> 169
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

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

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Met Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 170

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217R/K224A

<400> 170

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

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

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

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

<210> 171
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G/D217K/K224A

<400> 171

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Lys Gly Cys Ala Gln Arg Asn Ala Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 172

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217V/K224Y

<400> 172

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

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

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
```

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Tyr Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 173

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175K/Q192G/D217I/K224H

<400> 173

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

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

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

<210> 174
<211> 241
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217S
<400> 174
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

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

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

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

Val

<210> 175
<211> 241
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217W/
K224R

<400> 175

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Trp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 176

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain H40R/I41H/Y60gN/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175K/Q192S/ D217S/K224L

<400> 176

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Asn Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Lys Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Ser Gly Cys Ala Gln Arg Asn Leu Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 177

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217I/K224L

<400> 177

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg His Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Leu Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 178

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain H40K/I41L/Y60gF/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175R

<400> 178

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Lys Leu Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 179
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain H40R/I41H/Y60gL/F97D/F99L/C122S/G151N

<400> 179
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Leu Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
180 185 190

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

<210> 180
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
H40K/I41M/Y60gG/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192R/
D217V/K224S
<400> 180
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Lys Met Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Gly Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

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

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

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

<210> 181
<211> 241
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
H40K/I41M/Y60gF/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D
<400> 181
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Lys Met Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 182

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
H40R/I41H/F97D/C122S/G151N/Q175M/Q192A/D217S/K224R

<400> 182

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Phe Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Ser Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 183

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217I/K224R

<400> 183

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg His Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 184

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151D/Q175M/Q192G/D217V

<400> 184

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

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

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

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

210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 185
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A/D217N/
K224R

<400> 185

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
180 185 190

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

195 200 205

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

<210> 186
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A/D217N/K224R
<400> 186
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 187

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192D/D217N/

K224R

<400> 187

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Lys Met Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 188

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A/D217N/
K224R

<400> 188

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

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

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

            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
```

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

<210> 189
<211> 241
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192D/D217N/K224R
<400> 189
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

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

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 190

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/D217N/K224R

<400> 190

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 191

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192D/D217N/K224R

<400> 191

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

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

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

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

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 192

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A/D217N/
K224R

<400> 192

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Lys Met Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 193

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/Q175M/D217N/K224R

<400> 193

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Lys Met Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 194

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
H40R/I41H/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E

<400> 194

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

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

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

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

<210> 195
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
H40R/I41H/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G

<400> 195

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 196

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

H40R/I41H/F97E/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G

<400> 196

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Glu Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 197

<211> 241

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192H

<400> 197

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys His Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 198

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/L153R

<400> 198

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Arg Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 199

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain H40R/I41H/F97D/C122S/G151N/L153R/V202M

<400> 199

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

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

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

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
```

Gly Pro Leu Ser Ser Met Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 200
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192H/P232S
<400> 200
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

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

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

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

210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Ser Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 201
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
H40R/I41H/F97D/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G
<400> 201
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 202

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain H40R/I41H/F97D/C122S/G151N/L153R

<400> 202

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Phe Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Arg Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 203

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain H40K/I41M/F99L/C122S/T150A/G151R/Q192G

<400> 203

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Lys Met Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Ala
130 135 140

Arg Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190

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

<210> 204
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain H40R/I41H/F97D/C122S/G133D/G151N
<400> 204
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

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

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 205

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41R/F99L/C122S/Q192G

<400> 205

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

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

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

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

Val

<210> 206
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain H40R/I41H/F99L/C122S/G151K/Q192G

<400> 206

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Lys Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 207

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151E/Q175L/Q192E

<400> 207

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Glu Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 208
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain K86R/K110R/C122S/K134R/K157R/K224R/K239R
<400> 208
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

Arg Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Arg Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Arg Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Arg Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Arg Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 209

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
H40R/I41H/K86R/F97D/K110R/C122S/K134R/G151N/K157R/
K224R/K239R

<400> 209

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Arg Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Phe Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Arg Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Arg Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Arg Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Arg Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 210

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain K86R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/K110R/C122S/K134R/K157R/Q175L/Q192E/K224R/K239R

<400> 210

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Arg Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Arg Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Arg Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Arg Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Arg Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 211

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217H/K224S

<400> 211

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

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

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

<210> 212
<211> 241
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217I/K224S
<400> 212
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

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

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

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

Val

<210> 213
<211> 241
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217K/K224A

<400> 213

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Lys Gly Cys Ala Gln Arg Asn Ala Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 214

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217E/K224R

<400> 214

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

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

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 215
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
H40R/I41H/F97D/C122S/Q175R/Q192G/D217I/K224Q
<400> 215
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Phe Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Gln Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 216

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain H40P/I41R/F99L/C122S/Q192G

<400> 216

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

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

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

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

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

<210> 217

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain H40P/I41R/F99L/C122S/G151K/Q192G

<400> 217

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Pro Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Lys Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 218

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain H40R/I41H/F99L/C122S/G151E/Q192G

<400> 218

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

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

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

<210> 219
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175L/Q192
E
<400> 219
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asp Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 220

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175T/Q192E

<400> 220

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asp Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Thr Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 221

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175T/Q192D

<400> 221

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asp Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

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

210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 222
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151E/Q175T/Q192
D
<400> 222
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Glu Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Thr Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 223

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

H40P/I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E

<400> 223

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Pro Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 224
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
H40P/I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175L
/Q192E
<400> 224
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Pro Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

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

115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

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

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

<210> 225
<211> 242
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192
E
<400> 225
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

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

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

225 230 235 240
Gly Val

<210> 226
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192

D

<400> 226

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 227

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175T/Q192E

<400> 227

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Thr Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 228

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175T/Q192D

<400> 228

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Thr Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 229

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E

<400> 229

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

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

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

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

<210> 230

<211> 241

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain H40P/I41R/F99L/C122S/G151E/Q192G

<400> 230

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Pro Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Glu Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 231

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151E/Q175T/Q192E

<400> 231

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Glu Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Thr Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 232

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192E

<400> 232

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 233

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192
E

<400> 233

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 234

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q175K/Q192G/D217R/

K224Q

<400> 234

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

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

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

<210> 235
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G/D217Q/K224R
<400> 235
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Gln Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 236

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192N/D217L/K224R

<400> 236

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asn Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 237

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192H/D217K/K224A

<400> 237

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

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

225 230 235 240
Val

<210> 238
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G
<400> 238
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

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

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95

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

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 239
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain F97N/ins97aT/T98Y/F99N/C122S
<400> 239
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asn Thr Tyr Asn Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 240

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain F97M/ins97aD/T98D/F99L/C122S/Q192T

<400> 240

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Met Asp Asp Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
180 185 190

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

195 200 205

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

<210> 241
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain ins97aV/F97Q/T98P/F99L/C122S/Q175F/Q192D
<400> 241
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

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

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

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

195 200 205

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

<210> 242
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
ins97aD/F97T/T98S/F99L/C122S/Q192E/D217Y/K224R

<400> 242
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

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

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

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

<210> 243
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

ins97aN/F97H/T98D/F99L/C122S/Q192E/D217Q/K224S

<400> 243

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp His Asn Asp Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Gln Gly Cys Ala Gln Arg Asn Ser Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 244

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain F97Q/ins97aT/T98M/C122S/Q192E/D217R/K224L

<400> 244

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Gln Thr Met Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

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

Gly Val

<210> 245
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain ins97aD/F97Q/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/D217F/K224S
<400> 245
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

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

85 90 95

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

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 246
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
ins97aD/F97G/T98N/F99L/C122S/Q192E/D217Y/K224R
<400> 246
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Gly Asp Asn Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Tyr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 247

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
ins97aE/F97Y/T98S/F99L/C122S/Q192T/D217Q/K224R

<400> 247

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Tyr Glu Ser Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

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

<210> 248
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
ins97aG/F97N/T98D/F99L/C122S/Q192E/D217H/K224A
<400> 248
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

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

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Gln Arg Asn Ala Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 249

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
ins97aA/F97G/T98N/F99L/C122S/Q175M/Q192T/K224A

<400> 249

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

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

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

<210> 250
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192

D

<400> 250

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

    50                  55                  60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
                85                  90                  95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

        115                 120                 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

            180                 185                 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
```

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

<210> 251
<211> 242
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192
D
<400> 251
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

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

100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met

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

225 230 235 240
Gly Val

<210> 252
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175I/Q192
E
<400> 252
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asp Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 253

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175I/Q192

D

<400> 253

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asp Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 254

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
S90T/D96A/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D

<400> 254

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Thr His Pro Phe Phe Asn Ala Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

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

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

<210> 255
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E
<400> 255
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 256

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/Q209L

<400> 256

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

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

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

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

225 230 235 240
Gly Val

<210> 257

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Y59F/D96V/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E

<400> 257

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

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

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

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
```

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 258
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
D96V/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D
<400> 258
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 259

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151S/Q175L/Q192E

<400> 259

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Ser Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 260

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
E24K/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/A152S/Q175L/Q192

D

<400> 260

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

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

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

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

<210> 261
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/L153Q/Q175L/Q192D
<400> 261
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

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

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Gln Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 262

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/I136M/L155M/N170D/Q17

5L/Q192E

<400> 262

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Met Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Met Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asp Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 263

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/A112V/C122S/Q175L/Q192
E

<400> 263

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Val Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 264

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Y59F/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D

<400> 264

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

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

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

<210> 265
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Y59F/G60dS/R84H/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L
/Q192E/V212I
<
400> 265
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Ser Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

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

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

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

<210> 266
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/L153Q/Q175L/Q192E

<400> 266

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

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

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

            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
```

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 267
<211> 242
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41R/Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D
<400> 267
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg

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

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

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 268

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41R/Y59F/G60dS/R84H/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/V212I

<400> 268

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Ser Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg His Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Ile Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 269

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41R/Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/L153Q/Q175L/Q192E

<400> 269

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Gln Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 270

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41R/F97W/F99L/C122S/G151N/Q192G

<400> 270

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Trp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 271

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q192G

<400> 271

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 272

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

I41D/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E

<400> 272

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 273

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41D/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E

<400> 273

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 274

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38E/H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G

<400> 274

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

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

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

<210> 275
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain H40R/I41H/F97D/F99L/Q175R/Q192G/D217E/K224R
<400> 275
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 276

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

I41R/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q192G

<400> 276

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

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

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

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

225 230 235 240

Gly Val

<210> 277

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192E

<400> 277

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 278

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

I41R/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192

E

<400> 278

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 279

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38E/H40R/I41H/D60bE/F97D/F99L/C122S/Q192G

<400> 279

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

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

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

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

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 280
<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain Q38E/H40R/I41H/D60bN/F97D/F99L/C122S/Q192G

<400> 280

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asn Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 281

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38E/H40R/I41H/D60bK/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G

<400> 281

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Lys Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

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

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

<210> 282
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38E/H40R/I41H/D60bN/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G
<400> 282
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 283

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

Q38R/I41S/D60bH/F60eV/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S

/Q175L/Q192E

<400> 283

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

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

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

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
```

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 284
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38G/H40R/I41H/D60bK/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G
<400> 284
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gly Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Lys Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

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

115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 285

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41D/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E/Q209L

<400> 285

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 286

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38G/H40R/I41H/D60bN/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G

<400> 286

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

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

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

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

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 287

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38R/I41S/D60bH/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/G151N/Q175L/Q192E

<400> 287

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg
35 40 45

Gly Val Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 288

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain H40R/I41H/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217E/K224R

<400> 288

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 289

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41S/D60bA/F60eV/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L

/C122S/Q175L/Q192T

<400> 289

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Ala Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 290

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38E/I41S/D60bH/F60eI/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192V

<400> 290

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg

35 40 45

Gly Ile Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 291

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38R/I41S/D60bH/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S /Q175L/Q192E

<400> 291

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

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

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

210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 292
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38E/I41S/D60bV/F60eK/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192I
<400> 292
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

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

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

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

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

<210> 293
<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38R/I41E/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192T

<400> 293

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 294
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/Q175L/Q192D

<400> 294

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 295

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41A/D60bA/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S

/Q175L/Q192E

<400> 295

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Ala Arg

35 40 45

Gly Arg Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 296

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E

<400> 296

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

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

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

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

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 297
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G
<400> 297
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

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

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 298

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38G/H40R/I41H/D60bN/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G

<400> 298

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gly Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asn Arg

35 40 45

Gly Thr Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

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

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 299

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

Q38G/H40R/I41H/D60bK/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q

192G

<400> 299

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gly Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Lys Arg
35 40 45

Gly Thr Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 300
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38E/H40R/I41H/D60bK/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q
192G
<400> 300
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Lys Arg
35 40 45
Gly Thr Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

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

115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

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

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

<210> 301
<211> 242
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bA/F60eV/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/G151N/Q175L/Q192T
<400> 301
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Ala Arg

35 40 45
Gly Val Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

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

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

225 230 235 240
Gly Val

<210> 302
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38E/I41S/D60bH/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S

/G151N/Q175L/Q192V

<400> 302

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg
35 40 45

Gly Ile Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 303

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38R/I41S/D60bH/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S /G151N/Q175L/Q192E

<400> 303

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 304

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38E/I41S/D60bV/F60eK/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S /G151N/Q175L/Q192I

<400> 304

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

35 40 45

Gly Lys Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ile Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 305

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38R/I41E/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L

/Q192T

<400> 305

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 306

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 306

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 307

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41A/D60bA/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S /G151N/Q175L/Q192E

<400> 307

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Ala Arg

35 40 45

Gly Arg Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 308

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S
/G151H/Q175L/Q192E

<400> 308

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Ser Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 309

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41S/D60bV/F60eQ/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L /C122S/Q175L/Q192I

<400> 309

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Gln Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ile Gly Asp Ser Gly

180 185 190

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

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 310

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41A/D60bV/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S

/Q175L/Q192E

<400> 310

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 311

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41A/D60bV/F60eT/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L

/C122S/Q175L/Q192E

<400> 311

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 312

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41A/F60eA/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192E

<400> 312

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Ala Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 313

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D

<400> 313

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

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

35 40 45

Gly His Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

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

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

<210> 314
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L

/C122S/Q175L/Q192D
<400> 314
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

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

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

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

<210> 315
<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41A/D60bT/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L

/C122S/Q175L/Q192D

<400> 315

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly His Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 316

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41S/D60bS/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L

/C122S/Q175L/Q192E

<400> 316

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Ser Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 317

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S
/G151H/Q175L/Q192D

<400> 317

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Ser Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 318

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38R/I41T/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L
/Q192G

<400> 318

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 319

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

Q38S/I41S/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N

/Q175L/Q192S

<400> 319

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Ser Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Arg Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

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

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

<210> 320
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41T/D60bV/F60eQ/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192G
<400> 320
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

35 40 45

Gly Gln Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 321

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38G/H40R/I41H/D60bH/F60eK/F97T/ins97aE/T98G/F99L/
C122S/Q175L/V183A/Q192G

<400> 321

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gly Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg

35 40 45

Gly Lys Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Ala Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 322

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41A/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G

<400> 322

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 323
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38L/I41T/D60bR/F60eL/Y60gM/F97T/ins97aE/T98G/F99L
/C122S/G151N/Q175L/Q192G
<400> 323
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

Gly Leu Arg Met Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

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

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

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

<210> 324
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38F/I41S/D60bF/F60eR/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L

/C122S/G151N/Q175L/Q192V

<400> 324

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

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

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

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
```

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 325

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38V/I41S/D60bT/F60eT/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S

/G151N/Q175H/Q192S

<400> 325

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Val Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Thr Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln His Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 326

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38W/I41A/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151T/Q175S
/Q192D

<400> 326

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Trp Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Thr Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 327

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

Q38T/I41S/D60bV/F60eR/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S
/G151N/Q175R/Q192V

<400> 327

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Thr Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Arg Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 328
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175A/Q192D
<400> 328
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

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

130 135 140

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

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

<210> 329
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eT/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S

/G151N/Q175L/Q192V
<400> 329
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Thr Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

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

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

<210> 330
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38Y/I41A/D60bL/F60eQ/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S

/G151N/Q175M/Q192A

<400> 330

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Leu Arg
35 40 45

Gly Gln Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 331

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38L/I41T/D60bA/F60eL/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S
/G151H/Q175M/Q192T

<400> 331

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Leu Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Ala Arg
35 40 45

Gly Leu Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 332

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38R/I41S/D60bY/F60eD/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A

<400> 332

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Tyr Arg

35 40 45

Gly Asp Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 333

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38W/I41S/D60bG/F60eI/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S
/G151N/Q175A/Q192D

<400> 333

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Trp Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 334

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38T/I41S/D60bG/F60eM/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S

/G151N/Q175S/Q192S

<400> 334

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Thr Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Gly Arg
35 40 45

Gly Met Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 335

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

I41T/D60bW/F60eH/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151

N/Q175L/Q192G

<400> 335

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Trp Arg

35 40 45

Gly His Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 336

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38D/I41S/D60bT/F60eR/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S

/G151K/Q175S/Q192V

<400> 336

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Asp Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Arg Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Lys Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 337

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bF/F60eV/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S
/G151N/Q175L/Q192A

<400> 337

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Phe Arg
35 40 45

Gly Val Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 338

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38L/I41A/D60bH/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151Q/Q175A/Q192G

<400> 338

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Leu Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg

35 40 45

Gly Thr Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

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

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

<210> 339
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L

/C122S/G151N/Q175L/Q192D
<400> 339
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

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

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

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

<210> 340
<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41A/D60bV/F60eI/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L

/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 340

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Ile Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 341
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D
<400> 341

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Lys Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 342

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 342

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 343

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175A/Q192D

<400> 343

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

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

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

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 344
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/G151N/Q175L/Q192D
<400> 344
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Arg Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 345

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41A/D60bT/F60eH/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L

/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 345

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly His Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 346

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
D60bY/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G

<400> 346

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

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

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

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

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 347
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41T/D60bY/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G
<400> 347
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

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

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

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

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

<210> 348
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38E/I41S/D60bT/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192V
<
400> 348
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Arg Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

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

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

<210> 349
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41A/D60bK/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L
/C122S/Q175L/Q192D

<400> 349

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

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

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

            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
```

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

<210> 350
<211> 242
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bA/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192E/Q209L
<400> 350
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Ala Arg

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

100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

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

225 230 235 240
Gly Val

<210> 351
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41A/D60bT/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192V
<400> 351
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

Gly Arg Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 352

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38K/I41S/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V

<400> 352

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15

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

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

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

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
```

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 353
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38F/I41A/D60bT/F60eG/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/Q175L/Q192E

<400> 353
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Phe Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Gly Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

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

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

<210> 354
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41A/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192A
<400> 354
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly His Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

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

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

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

<210> 355
<211> 242
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L

/C122S/Q175L/Q192A

<400> 355

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

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

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

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

225 230 235 240

Gly Val

<210> 356

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41A/D60bV/F60eA/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L /C122S/Q175L/Q192V

<400> 356

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Ala Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 357

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38E/I41V/D60bF/F60eK/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L /C122S/Q175L/Q192G

<400> 357

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly His Val Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Phe Arg

35 40 45

Gly Lys Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 358

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/H40P/I41A/F60eQ/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/

C122S/Q175L/Q192D

<400> 358

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly Pro Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Gln Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 359

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38R/I41V/D60bV/F60eV/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L

/C122S/Q175L/Q192G

<400> 359

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Val Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 360

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38L/H40P/I41T/D60bV/F60eH/Y60gL/ins97aE/F97T/T98G

/F99L/C122S/Q175L/Q192A

<400> 360

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

35 40 45

Gly His Arg Leu Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 361

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eH/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192D

<400> 361

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

35 40 45

Gly His Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 362

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bA/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192V

<400> 362

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Ala Arg
35 40 45

Gly Val Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

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

<210> 363
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38R/I41T/D60bH/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L

/Q192G
<400> 363
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

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

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

<210> 364
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192E
<400> 364
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

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

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

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

<210> 365
<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38K/I41T/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A

<400> 365

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 366

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E

<400> 366

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Lys Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

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

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

210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 367
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38L/I41T/D60bV/F60eH/Y60gL/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/Q175L/Q192S
<400> 367
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Leu Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

35 40 45

Gly His Arg Leu Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 368

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
ins97aA/F97G/T98L/C122S/Q175M/Q192A/D217I/K224R

<400> 368

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

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

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

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
```

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

<210> 369
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41A/D60bY/F60eT/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192D
<400> 369
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Tyr Arg
35 40 45
Gly Thr Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

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

115 120 125

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

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

<210> 370
<211> 242
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain ins97aY/F97H/F99L/C122S/Q175M/Q192A/D217V
<400> 370
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

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

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

Gly Val

<210> 371
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
ins97aL/F97Q/T98G/F99L/C122S/Q175M/Q192S/D217I

<400> 371

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Gln Leu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 372

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain ins97aY/F97G/T98V/C122S/Q175M/Q192S/D217V

<400> 372

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Gly Tyr Val Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 373
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38Y/I41S/D60bR/F60eE/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V
<400> 373
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

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

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

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

<210> 374
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S
/G151H/Q175L/Q192V

<400> 374
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

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

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

<210> 375
<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L

/C122S/G151H/Q175L/Q192V

<400> 375

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 376
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192D
<400> 376

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 377

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L
/C122S/G151N/Q175L/Q192E

<400> 377

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 378

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 378

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

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

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

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 379
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 379

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Lys Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 380
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eI/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D
<400> 380
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Ile Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 381

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L /C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 381

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Lys Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190

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

195 200 205

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

<210> 382
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/L52M/D60bG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117K/C122S/I136L/Q192G/D217A

<400> 382
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Met Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Gly Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

115 120 125

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

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

<210> 383
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38E/I41A/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G
/Q209L/D217H
<400> 383
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 384

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/D60bT/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217H

<400> 384

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Leu Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 385

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41T/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217I

<400> 385

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

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

210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 386
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117L/C122S
/I136T/Q192G/D217I
<400> 386
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

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

115 120 125

Gly Lys Ala Thr Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 387

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38R/I41T/D60bT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V

/Q192G/D217N/L233Q

<400> 387

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

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

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

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
```

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Gln Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 388

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41A/D60bW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136M

/Q192G/D217N

<400> 388

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Trp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Met Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 389

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41S/P49Q/D60bS/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C

122S/Q192G/D217Q

<400> 389

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Gln Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Ser Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Gln Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 390

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

Q38H/I41S/D60bT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V
/Q192G/D217S

<400> 390

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Val Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Ser Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 391
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/D60bS/F93L/D96Y/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136F/Q192G/D217V
<400> 391
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

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

130 135 140

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

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

<210> 392
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41T/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136F

/L153P/Q192G/D217Y
<400> 392
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

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

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

<210> 393
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41S/D60bT/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/S115N/

C122S/Q192V/F208L/D217Q

<400> 393

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

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

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

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

225 230 235 240

Gly Val

<210> 394

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38K/I41T/D60bY/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136T /Q192G/F208V/D217R

<400> 394

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Tyr Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Thr Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 395
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V
/Q192G/D217V
<400> 395
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

65 70 75 80

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

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

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

<210> 396
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117T/C122S

/N164D/Q192G/D217E

<400> 396

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

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

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

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

225 230 235 240

Gly Val

<210> 397

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38K/I41S/D60bV/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117T/C122S

/Q145E/Q175L/Q192G

<400> 397

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Thr Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Glu Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 398

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41S/D60bT/F60eT/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L

/C122S/G151H/Q175L/Q192V

<400> 398

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 399

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L
/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 399

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 400

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L /C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 400

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

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

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

<210> 401
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/L52M/D60bH/D96V/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C

122S/T150A/Q192G/Q209L/D217T
<400> 401
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Met Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

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

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

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

<210> 402
<211> 242
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41S/D60bS/D96V/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G
/F208L/D217N
<400> 402

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

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

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

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

225 230 235 240
Gly Val

<210> 403

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/S90T/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/
S127N/I136F/Q192G/D217Q

<400> 403

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Thr His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Asn His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Phe Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Gln Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 404

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/D60bT/F93S/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136L/Q192G/D217A

<400> 404

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Leu Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 405

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

I41S/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192

G/D217N

<400> 405

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Val Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 406

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

L33M/Q38H/I41A/D60bA/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/

Q192G/D217N

<400> 406

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Met His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Ala Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 407

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41S/D60bY/D96Y/ins97aV/F97D/T98P/F99L/L106M/

C122S/I136M/Q192G/Q209L/D217T

<400> 407

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Tyr Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Met Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Met Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 408

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 408

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Ile Tyr Asn Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 409

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aA/F97D/T98P
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 409

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Asp Ala Pro Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 410

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

Q38H/I41T/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G

/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 410

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Ile Tyr Asn Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 411

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96Y/ins97aI/F97E/T98N

/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192V

<400> 411

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Tyr Glu Ile Asn Met Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 412

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96S/ins97aR/F97A/T98S
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T

<400> 412

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Ser Ala Arg Ser Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 413

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E

<400> 413

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Pro Trp Asn Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

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

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

<210> 414
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151H/

Q175L/Q192D
<400> 414
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

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

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

<210> 415
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/ins97aV/F97E/T98G

/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 415

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
        35                  40                  45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Tyr Glu Val Gly Leu Asp
                85                  90                  95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 416

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41S/D60bA/Y60gG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S /H143T/G151N/Q175L/Q192A

<400> 416

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Ala Arg

35 40 45

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

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly Thr Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 417

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eH/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L
/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192S

<400> 417

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly His Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly Arg Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 418

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/D60bS/F60eQ/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192T

<400> 418

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

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

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

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
```

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

<210> 419
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41S/D60bF/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S
/H143Q/G151N/Q175L/Q192G
<400> 419
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Phe Arg
35 40 45

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

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

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

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

Gly Val

<210> 420
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bF/F60eQ/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L
/C122S/H143A/G151N/Q175L/Q192A
<400> 420
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Phe Arg
35 40 45

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

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

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 421
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41S/D60bT/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S

/H143Q/G151Q/Q175L/Q192G

<400> 421

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15

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

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

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

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
```

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 422

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/D60bQ/F60eQ/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151Q/Q175L/Q192G

<400> 422

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Gln Arg
35 40 45

Gly Gln Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly Gln Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 423
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41S/D60bS/F60eQ/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S
/H143A/G151N/Q175L/Q192G

<400> 423

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Ser Arg
35 40 45

Gly Gln Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly Ala Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 424
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96Q/F97E/ins97aD/T98S
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192R

<400> 424

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Gln Glu Asp Ser Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 425
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97D/ins97aE/T98S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192A
<400> 425
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

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

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

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

<210> 426
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/ins97aG/F97D/T98N
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 426
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

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

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

<210> 427
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/F97G/T98P

/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 427

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

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

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

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

225 230 235 240

Gly Val

<210> 428

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G /F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 428

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Ile Tyr Asn Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 429
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D
<400> 429
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

65 70 75 80

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

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

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

<210> 430
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151N/
Q175L/Q192D

<400> 430

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 431

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/ins97aV/F97E/T98G

/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 431

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Tyr Glu Val Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 432
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E
<400> 432
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Pro Trp Asn Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 433

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 433

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
        35                  40                  45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Pro Trp Asn Gly Leu Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 434

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G /F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 434

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Pro Trp Asn Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 435

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151H/

Q175L/Q192D

<400> 435

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 436

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 436

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Ile Asn Gly Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 437

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151N/
Q175L/Q192D

<400> 437

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 438

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 438

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 439
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122

S/G151H/Q175L/Q192E
<400> 439
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 440
<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S

/G151H/Q175L/Q192E

<400> 440

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 441

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 441

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Pro Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 442

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 442

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Pro Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 443

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 443

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Thr Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 444

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 444

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 445
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L
/C122S/Q175L/Q192E
<400> 445
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 446

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L /C122S/G151H/Q192E

<400> 446

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 447

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L /C122S/G151H/Q175L

<400> 447

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 448

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 448

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Ala Pro Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 449

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S

/G151H/Q175L/Q192E

<400> 449

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
            180                 185                 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
```

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 450
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eG/Y60gW/D96V/F97N/T98G/F99L/C1
22S/G151N/Q175L/Q192D
<400> 450
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Gly Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Val Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 451
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38K/I41G/F60eG/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G1
51N/Q175L/Q192D
<400> 451
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Gly Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Pro Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 452
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38Y/I41E/D60bS/F60eV/Y60gF/D96W/F97N/T98G/F99L/C1

22S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 452

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15

Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Ser Arg
        35                  40                  45
Gly Val Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Trp Asn Gly Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
```

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 453

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eG/D96Y/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 453

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Gly Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Tyr Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 454

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38V/I41G/F60eG/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 454

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Val Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Gly Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Pro Asn Gly Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 455

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

Q38Y/I41A/D60bT/F60eG/Y60gW/D96V/F97N/T98G/F99L/C1

22S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 455

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Gly Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Val Asn Gly Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 456

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41S/D60bT/F60eG/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151Q/Q175L/Q192D

<400> 456

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Gly Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Pro Asn Gly Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 457

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38K/I41G/D60bT/F60eG/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 457

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Gly Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Pro Asn Gly Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 458

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

Q38K/I41G/D60bT/F60eG/Y60gW/D96L/F97N/T98G/F99L/C1

22S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 458

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
        35                  40                  45
Gly Gly Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Leu Asn Gly Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
```

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 459
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C1
22S/G151N/Q175L/Q192D
<400> 459
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Lys Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Pro Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 460
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38E/I41S/D60bW/F60eG/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G1
51N/Q175L/Q192D
<400> 460
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Trp Arg
35 40 45
Gly Gly Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 461
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38M/I41S/F60eH/Y60gW/D96Y/F97N/T98G/F99L/C122S/G1

51N/Q175L/Q192D

<400> 461

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15

Ser Leu His Ala Leu Gly Met Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly His Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Tyr Asn Gly Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
```

225 230 235 240

Val

<210> 462

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97D/ins97aE/T98G /F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192R

<400> 462

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Phe Asp Glu Gly Met Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 463

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97E/ins97aT/T98G

/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G

<400> 463

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Phe Glu Thr Gly Met Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 464

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97E/ins97aS/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G

<400> 464

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Phe Glu Ser Gly Met Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 465

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96W/F97D/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G

<400> 465

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
        35                  40                  45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Trp Asp Asp Gly Leu Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
```

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 466
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aE/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192R

<400> 466
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Phe Tyr Glu Gly Met Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 467
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96W/F97D/ins97aT/T98G
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G
<400> 467

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
        35                  40                  45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Trp Asp Thr Gly Leu Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240

Gly Val
```

<210> 468

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41S/D60bT/F60eK/Y60gF/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 468

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Lys Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 469

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97S/ins97aH/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G

<400> 469

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Phe Ser His Gly Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 470

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aN/T98G
/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G

<400> 470

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Phe Tyr Asn Gly Met Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 471

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97S/ins97aD/T98G

/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 471

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Phe Ser Asp Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 472
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D
<400> 472

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Phe Tyr Asp Gly Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 473
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97N/ins97aE/T98S
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D
<400> 473
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Tyr Asn Glu Ser Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 474
<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97R/ins97aD/T98G
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 474

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
        35                  40                  45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Tyr Arg Asp Gly Leu Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
```

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 475
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L
/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192V
<400> 475
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Lys Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly Arg Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 476
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38Y/I41S/D60bV/F60eR/Y60gF/D96M/F97N/T98G/F99L/C1
22S/G151N/Q175L/Q192D
<400> 476
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 477
<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 477

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45

Gly Lys Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 478
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 478
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 479
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38H/I41S/F60eT/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D
<400> 479
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Thr Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 480

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41S/D60bT/F60eK/D96V/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 480

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

        35                  40                  45

Gly Lys Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Val Asn Gly Leu Asp Tyr
                85                  90                  95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

            100                 105                 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

                165                 170                 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
```

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 481

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 481

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 482

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38Y/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 482

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 483

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38Y/I41S/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 483

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
```

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 484
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
Q38Y/I41S/D60bT/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G1
51N/Q175L/Q192D
<400> 484
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 485
<211> 241
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D
<400> 485
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Arg Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 486

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/F97N/T98G/F99L/C122S/G

151N/Q175L/Q192D

<400> 486

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asn Gly Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 487

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 487

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Phe Gly Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 488

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 488

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 489
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/C122S/G

151N/Q175L/Q192D

<400> 489

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Phe Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 490
<211> 241
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C1
22S/G151N/Q192D
<400> 490
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240
Val

<210> 491
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C1
22S/G151N/Q175L
<400> 491
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr

85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 492
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C1

22S/Q175L/Q192D

<400> 492

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 493

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P

/F99L/M117K/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 493

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Lys Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 494

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

L36Q/Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV

/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 494

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Gln Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg

35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 495

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P
/F99L/C122S/T150S/G151H/Q175L/Q192D/Q209L

<400> 495

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Ser His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Leu Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 496

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aA/T98P
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 496

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Ala Pro Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 497
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41G/F97A/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192G/D217L

<400> 497
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ala Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 498

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T

<400> 498

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly

180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 499

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41R/F97A/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192G/D217Q

<400> 499

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ala Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
```

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Gln Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 500
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41S/F97E/F99L/C122S/G151N/Q175G/Q192R/D217A
<400> 500
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Glu Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gly Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 501

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41G/F97S/F99L/C122S/G151T/Q175R/Q192A/D217Y

<400> 501

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Thr Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Tyr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 502
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

I41G/F97L/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192V/D217R

<400> 502

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ala Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 503
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41G/F97T/F99M/C122S/G151D/Q175T/Q192T/D217V
<400> 503
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Thr Met Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asp Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Thr Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 504

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41G/F97L/F99L/C122S/G151T/Q175M/Q192D/D217M

<400> 504

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140
Thr Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Met Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 505
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T

<400> 505
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 506
<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain I41G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T

<400> 506

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 507

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41G/F97S/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T

<400> 507

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Thr Phe Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 508

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41G/F97S/F99L/C122S/Q175I/Q192T/D217T

<400> 508

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 509

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217T

<400> 509

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 510

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/D217T

<400> 510

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 511

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T

<400> 511

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 512
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain F97R/ins97aT/T98V/C122S/Q175M/Q192T/D217S
<400> 512
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Thr Val Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Ser Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 513

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

F97V/ins97aH/T98R/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217S

<400> 513

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Val His Arg Leu Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
            180                 185                 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Ser Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
```

225 230 235 240

Gly Val

<210> 514

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain F97Q/F99L/C122S/Q175N/Q192V/D217G

<400> 514

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Gln Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Asn Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Gly Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 515

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
F97L/ins97aM/T98N/F99L/C122S/Q175T/Q192T/D217S

<400> 515

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Met Asn Leu Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Thr Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Ser Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 516
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
F97S/ins97aN/T98G/F99M/C122S/Q175T/Q192T/D217S
<400> 516
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Asn Gly Met Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Thr Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Ser Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 517

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41T/F97H/F99L/C122S/G151N/Q175H/Q192V/D217L

<400> 517

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp His Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln His Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 518

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41R/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175T/Q192T/D217I

<400> 518

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Thr Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 519
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217H
<400> 519
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Val Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 520

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain

I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V/D217L

<400> 520

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 521

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41E/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175G/Q192T/D217V

<400> 521

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gly Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 522
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T/D217A
<400> 522
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 523

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41E/F97A/F99M/C122S/G151N/Q175R/Q192S/D217E

<400> 523

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ala Thr Met Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 524

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41G/F99L/C122S/Q175I/Q192T/D217T

<400> 524

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 525

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41G/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217T

<400> 525

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 526

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T

<400> 526

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 527

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217H

<400> 527

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Val Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 528

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41E/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217H

<400> 528

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 529

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41E/F97V/F99L/C122S/Q175L/Q192S/D217H

<400> 529

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Val Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 530
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q192S/D217H
<400> 530
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Val Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 531
<211> 241
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/D217H

<400> 531

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Val Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205

Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
```

225 230 235 240

Val

<210> 532

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S

<400> 532

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Val Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 533

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V/D217L

<400> 533

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 534
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41D/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V/D217L
<400> 534
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 535

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41D/F97R/F99L/C122S/Q175R/Q192V/D217L

<400> 535

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 536
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q192V/D217L
<400> 536
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 537
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/D217L

<400> 537
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 538
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V

<400> 538

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly

            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
```

Val

<210> 539

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41E/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175G/Q192T

<400> 539

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140

Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gly Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
```

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 540
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41D/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T/D217A
<400> 540
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 541

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41D/F97T/F99L/C122S/Q175S/Q192T/D217A

<400> 541

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 542
<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217A

<400> 542

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 543

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/D217A

<400> 543

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 544
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T
<400> 544
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 545

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T/D217A

<400> 545

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 546

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain I41S/F97Q/F99L/C122S/Q175W/Q192V/D217R

<400> 546

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Gln Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Trp Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 547

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41G/F97L/F99L/C122S/G151N/Q192V/D217L

<400> 547

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 548
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41G/F97A/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192S
<400> 548
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ala Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 549

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41G/F97V/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217V

<400> 549

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Val Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 550
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41D/F97R/F99L/C122S/Q175L/Q192T/D217I
<400> 550
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Thr Leu Asp Tyr

85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 551

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41E/F97S/F99L/C122S/Q175L/Q192V/D217A

<400> 551

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 552
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain F97L/F99L/C122S/Q175K/Q192V/D217M
<400> 552

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Lys Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Met Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 553

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain F97E/F99L/C122S/G151A/Q192V

<400> 553

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Glu Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 554
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain F97E/F99L/C122S/Q175H/Q192V/D217P
<400> 554
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Glu Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln His Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Pro Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 555

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain F97R/ins97aI/T98P/C122S/Q175M/Q192V/D217I

<400> 555

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Ile Pro Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 556
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41D/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217A

<400> 556

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 557

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41D/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T

<400> 557

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 558
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q192T
<400> 558
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 559

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41D/F99L/C122S/G151N/Q192T

<400> 559

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 560

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41D/F99L/C122S/Q175S/Q192T

<400> 560

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 561

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41D/F99L/C122S/Q192T

<400> 561

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 562
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain Q38R/I41G/Y60gG/F99M/C122S/G151N/Q192R
<400> 562
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Gly Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Met Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 563
<211> 241
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain Q38K/I41G/Y60gG/F99L/C122S/G151N/Q192H

<400> 563

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Gly Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys His Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 564

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38L/I41R/Y60gF/F99L/C122S/G151N/Q192A

<400> 564

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Leu Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 565

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38K/I41D/Y60gG/F99L/C122S/G151N

<400> 565

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Gly Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 566
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain Q38R/I41R/Y60gF/F99L/C122S/G151N/Q192G
<400> 566
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 567

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38S/I41S/Y60gW/F99L/C122S/G151D/Q192T

<400> 567

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Ser Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asp Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 568
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38K/I41G/Y60gW/F99L/C122S/G151N/Q192A
<400> 568
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 569
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain Q38H/I41S/Y60gW/C122S/G151H/Q192A

<400> 569
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 570
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain Q38K/I41S/Y60gW/F99L/C122S/G151N/Q192G

<400> 570

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15

Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45

Gly Phe Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

    50                  55                  60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

        115                 120                 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly

            180                 185                 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
```

Val

<210> 571

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38F/I41S/Y60gA/C122S/G151N/Q192R

<400> 571

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Phe Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Ala Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 572
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38R/I41S/Y60gW/F99L/C122S/G151N/Q192E
<400> 572
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45
Gly Phe Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 573

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38K/I41R/Y60gG/F99L/C122S/G151N/Q192G

<400> 573

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Gly Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 574
<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain Q38R/I41R/F99L/C122S/G151N/Q192G

<400> 574

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 575

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38R/I41R/Y60gL/F99L/C122S/G151N/Q192G

<400> 575

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Leu Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 576
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41E/C122S/G151N/Q175L/Q192A
<400> 576
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 577

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G

<400> 577

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Met Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 578

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain I41E/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A

<400> 578

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 579

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V

<400> 579

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 580
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41G/F99L/C122S/G151N/Q192A
<400> 580
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 581

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/F99M/C122S/G151N/Q175G/Q192R

<400> 581

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Met Asp Tyr
                85                  90                  95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gly Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
```

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 582
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41E/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192H
<400> 582
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys His Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 583

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/F99M/C122S/G151N/Q175E/Q192R

<400> 583

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Met Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Glu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 584
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41E/F99L/C122S/G151N/Q192V
<400> 584

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 585

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41E/F99L/C122S/G151N/Q192S

<400> 585

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
```

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 586
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain I41S/F99L/C122S/G151N/Q175P/Q192V
<400> 586
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Pro Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 587

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41E/F99L/C122S/G151N/Q175G/Q192T

<400> 587

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gly Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 588
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/C122S/G151N/Q175R/Q192R

<400> 588

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 589

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/F99M/C122S/G151N/Q175P/Q192S

<400> 589

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Met Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Pro Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 590
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/C122S/G151N/Q175D/Q192R
<400> 590
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Asp Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 591

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41E/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192T

<400> 591

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 592

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41G/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192A

<400> 592

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 593

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain F99L/C122S/G151N/Q192T

<400> 593

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 594
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain I41D/F99L/C122S/G151N
<400> 594
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 595
<211> 241
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/F99L/C122S/Q175P/Q192V

<400> 595

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Pro Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
```

225 230 235 240

Val

<210> 596

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/F99L/C122S/G151N/Q175P

<400> 596

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Pro Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 597

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41E/F99L/C122S/Q175G/Q192T

<400> 597

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gly Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 598
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41E/F99L/C122S/G151N/Q175G
<400> 598
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gly Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 599

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41D/Y59F/F99L/C122S/G151N/Q192T/V213A

<400> 599

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Ala Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 600
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41D/G43A/F99L/C122S/G151N/Q192T/P232S/K239R
<400> 600
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Ala Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Ser Leu Phe Arg Asp Trp Ile Arg Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 601
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41D/G43A/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T

<400> 601
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Ala Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Glu Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 602
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain I41D/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T

<400> 602

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Glu Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 603

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41D/D96E/C122S/G151N/Q192T

<400> 603

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Glu Phe Thr Phe Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 604
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41D/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217E
<400> 604
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Glu Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 605

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41D/F99L/M117T/C122S/G151N/Q192T/A204D/D217E

<400> 605

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Thr
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Asp Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 606
<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41D/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217E

<400> 606

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 607

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41D/F99L/C122S/I136M/G151N/Q192T/D217L/K224R

<400> 607

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Met Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 608
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41D/F60eI/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T
<400> 608
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Ile Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Glu Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 609

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41D/C122S/G151N/Q192T/D217E

<400> 609

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 610

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain D96E/C122S/G151N/Q192T

<400> 610

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Glu Phe Thr Phe Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 611

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Y59F/C122S/G151N/Q192T

<400> 611

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 612
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/F99L/C122S/G
151H/Q175L/Q192D
<400> 612
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 613
<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/ins97aV/C122S/Q192D

<400> 613

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 614

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/F97L/F99L/C122S/Q192S

<400> 614

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 615
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41T/F97R/ins97aV/T98L/C122S/Q192S
<400> 615
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Val Leu Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 616

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/F97V/T98N/F99L/C122S/Q192S

<400> 616

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Val Asn Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 617

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain I41S/F97G/ins97aA/T98L/C122S/Q192A

<400> 617

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Gly Ala Leu Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 618

<211> 241

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain I41S/F97D/F99L/C122S/Q192V

<400> 618

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 619
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41E/F97L/F99L/C122S/Q192A
<400> 619
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 620

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/F97A/ins97aV/T98L/C122S/Q192A

<400> 620

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ala Val Leu Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 621
<211> 240
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/F97del/T98S/F99L/C122S/Q192S
<400> 621
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Leu Asp Tyr Asp

85 90 95
Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val
100 105 110
Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly Lys
115 120 125
Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly
130 135 140

Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr

145 150 155 160

Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys Val

165 170 175

Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly Gly

180 185 190

Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val

195 200 205

Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr

210 215 220

Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val

225 230 235 240

<210> 622

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41A/Y60gW/D96F/F97G/F99M/C122S/Q175W/Q192A

<400> 622

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Phe Gly Thr Met Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Trp Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 623

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41G/Y60gW/F99L/C122S/Q175R/Q192S

<400> 623

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 624

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41A/Y60gW/ins97aE/F99L/C122S/Q175M/Q192T

<400> 624

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Glu Thr Leu Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
            180                 185                 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
```

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 625
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain I41T/ins97aA/F99Y/C122S/Q175L/Q192A
<400> 625
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Ala Thr Tyr Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser

180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 626
<211> 242
<212
> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41A/ins97aY/F99L/C122S/Q175R/Q192H
<400> 626
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Tyr Thr Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys His Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 627
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/ins97aT/F99L/C122S/Q175R/Q192H
<400> 627
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Thr Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys His Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240
Gly Val

<210> 628

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/Y60gW/ins97aN/F99L/C122S/Q175R/Q192T

<400> 628

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Asn Thr Leu Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 629

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41S/D96S/ins97aK/C122S/G151N/Q192A

<400> 629

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Ser Phe Lys Thr Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 630

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41A/D96A/ins97aA/C122S/G151D/Q192T

<400> 630

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Ala Phe Ala Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asp Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 631
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain Q38H/I41S/D96Q/ins97aT/C122S/G151N/Q192A
<400> 631

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Gln Phe Thr Thr Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 632

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41T/D96M/ins97aA/C122S/G151D

<400> 632

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Phe Ala Thr Phe Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Asp Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
```

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 633
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain Q38Y/I41A/D96I/ins97aQ/C122S
<400> 633
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Ile Phe Gln Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 634

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain Q38H/I41S/D96K/ins97aT/C122S/G151K/Q192A

<400> 634

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Phe Thr Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Lys Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 635
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38W/I41S/D96R/ins97aA/C122S/G151N/Q192A

<400> 635

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Trp Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Arg Phe Ala Thr Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 636

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41A/D96R/ins97aQ/C122S

<400> 636

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Arg Phe Gln Thr Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 637
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38F/I41V/D96Q/ins97aT/C122S/G151D
<400> 637
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Phe Gly His Val Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Gln Phe Thr Thr Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asp Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 638

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
L33M/Q38F/I41S/D96A/ins97aW/C122S/G151N/Q192S

<400> 638

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Met His Ala Leu Gly Phe Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Ala Phe Trp Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 639

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41S/D96V/ins97aA/C122S/G151N/Q192A

<400> 639

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Val Phe Ala Thr Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 640

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41T/D96K/ins97aL/C122S/G151N/Q192A

<400> 640

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Phe Leu Thr Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 641
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain Q38H/I41S/D96Q/ins97aA/C122S/Q192T
<400> 641
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Gln Phe Ala Thr Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 642

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain Q38W/I41V/D96R/ins97aA/C122S/G151N

<400> 642

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Trp Gly His Val Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Arg Phe Ala Thr Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 643

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38Y/I41T/D96M/ins97aS/C122S/G151N

<400> 643

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Phe Ser Thr Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 644

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41S/D96K/ins97aS/C122S/G151P/Q192S

<400> 644

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Phe Ser Thr Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Pro Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 645
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain Q38H/I41S/D96G/ins97aG/C122S/G151N/Q192A
<400> 645
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Gly Phe Gly Thr Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 646

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41S/D96K/ins97aD/C122S/G151N/Q192S

<400> 646

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Phe Asp Thr Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 647
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/D96E/ins97aG/C122S/G151Q/Q192A
<400> 647
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Glu Phe Gly Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 648
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/Y59F/ins97aV/C122S/G187D/Q192V/D217V

<400> 648
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Asp Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 649
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain A35V/I41S/Y59F/C122S/Q192D/D217V

<400> 649

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Val Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 650

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/F93L/ins97aV/C122S/Q192V/D217V

<400> 650

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Leu Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 651
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/S90P/ins97aV/C122S/Y146E/Q192N/D217V
<400> 651
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Pro His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Glu Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asn Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 652

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/S90T/ins97aV/C122S/Q192N/D217V

<400> 652

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Thr His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asn Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 653
<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/S90T/ins97aV/C122S/Q192V/D217V

<400> 653

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Thr His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 654

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Q192G

<400> 654

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 655
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41S/Y59F/F97S/ins97aV/S116Y/C122S/Q192G/D217V
<400> 655
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Val Thr Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Tyr

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 656

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/ins97aV/C122S/Q192G/Q209L

<400> 656

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Leu Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 657

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain Q38H/I41S/ins97aV/A112V/C122S/Q192A/Q209L

<400> 657

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Val Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Leu Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 658

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain I41S/ins97aV/C122S/Q192V/D217V

<400> 658

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 659
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Q192A
<400> 659
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 660

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41A/F97G/ins97aM/T98L/C122S

<400> 660

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Gly Met Leu Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 661
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41G/F97E/F99L/C122S/Q192A
<400> 661
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Glu Thr Leu Asp Tyr

85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 662

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/F97V/ins97aV/T98P/C122S

<400> 662

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Val Val Pro Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 663
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/T98S/F99L/C122S/Q192A
<400> 663

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Ser Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 664

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/F97Q/F99L/C122S/Q192S

<400> 664

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Gln Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 665
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain I41G/F97L/F99L/C122S/Q192S
<400> 665
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 666

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/F97G/ins97aA/T98P/C122S/Q192A

<400> 666

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Gly Ala Pro Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 667
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41A/F97G/ins97aV/T98E/C122S

<400> 667

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Gly Val Glu Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 668

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41A/F97S/ins97aA/C122S

<400> 668

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Ala Thr Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 669
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41A/F97W/T98S/F99L/C122S/Q192A
<400> 669
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Trp Ser Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 670

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41L/N95D/D96T/F97W/F99L/C122S/Q192A

<400> 670

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Leu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asp Thr Trp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 671

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41T/Y60gL/N95D/D96F/F97S/F99L/C122S/Q175S/Q192A

<400> 671

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Leu Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asp Phe Ser Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 672

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41A/Y60gW/N95D/D96F/F97G/F99L/C122S/Q175H/Q192A

<400> 672

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asp Phe Gly Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln His Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 673
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain I41A/Y60gW/F99L/C122S/Q175T/Q192A
<400> 673
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Thr Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 674

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain Q38M/I41T/D96M/ins97aH/C122S/G151E

<400> 674

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Met Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Phe His Thr Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Glu Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 675

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain Q38H/I41T/D96R/ins97aG/C122S/G151S

<400> 675

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Arg Phe Gly Thr Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Ser Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 676

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/D60bY/ins97aV/T98N/C122S/Q192H

<400> 676

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Tyr Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Asn Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys His Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 677
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/Y59F/D60bY/ins97aV/C122S/Q192G
<400> 677
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Tyr Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 678

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/D60bY/ins97aV/A112V/C122S/Q192G/Q209L

<400> 678

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Tyr Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Val Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Leu Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 679
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
A35T/I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Y146F/V183A/Q192G/R235H
<400> 679

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Thr Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Phe Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Ala Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe His Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 680
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175H/Q192D
<400> 680
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln His Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 681

<211> 242

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/ins97aV/C122S/N164D/Q192G/R235H

<400> 681

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
                85                  90                  95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asp Gln
145                 150                 155                 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
            180                 185                 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe His Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
```

225 230 235 240

Gly Val

<210> 682

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Q192G/N223D

<400> 682

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asp Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 683

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/ins97aV/C122S/N164D/Q192G/R235L

<400> 683

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asp Gln
145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Leu Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 684
<211> 242
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/Y59F/F97Y/ins97aV/C122S/Q192G
<400> 684
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg

35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Tyr Val Thr Phe Asp

85 90 95

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser

100 105 110

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala

115 120 125

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

130 135 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

165 170 175

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

210 215 220

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240

Gly Val

<210> 685

<211> 242

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192V

<400> 685

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140

Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
            180                 185                 190
```

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 686
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41S/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217V
<400> 686
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 687
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain I41S/F97L/F99L/C122S/G151N/Q192G/D217V

<400> 687
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 688
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease

domain

I41S/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A/D217L

<400> 688

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 689

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain
I41G/F97R/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217V

<400> 689

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 690
<211> 241
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease
domain
I41T/F97L/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192S/D217W
<400> 690
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Thr Leu Asp Tyr

85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met

100 105 110

Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr

130 135 140

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr

145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys

165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly

180 185 190

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly

195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Trp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240

Val

<210> 691

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> MEMBRANE TYPE SERINE PROTEASE 1 (MT-SP1) protease domain I41D/F97T/F99M/C122S/Q192V/D217M

<400> 691

Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile

20 25 30

Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Thr Met Asp Tyr
85 90 95

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Met Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 692
<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> ATIII Bait (ATIII modified by insertion of
QHARASHLG in the RSL loop)

<400> 692

His Gly Ser Pro Val Asp Ile Cys Thr Ala Lys Pro Arg Asp Ile Pro
1 5 10 15

Met Asn Pro Met Cys Ile Tyr Arg Ser Pro Glu Lys Lys Ala Thr Glu
20 25 30

Asp Glu Gly Ser Glu Gln Lys Ile Pro Glu Ala Thr Asn Arg Arg Val
35 40 45

Trp Glu Leu Ser Lys Ala Asn Ser Arg Phe Ala Thr Thr Phe Tyr Gln
50 55 60

His Leu Ala Asp Ser Lys Asn Asp Asn Asp Asn Ile Phe Leu Ser Pro
65 70 75 80

Leu Ser Ile Ser Thr Ala Phe Ala Met Thr Lys Leu Gly Ala Cys Asn
85 90 95

Asp Thr Leu Gln Gln Leu Met Glu Val Phe Lys Phe Asp Thr Ile Ser
100 105 110

Glu Lys Thr Ser Asp Gln Ile His Phe Phe Phe Ala Lys Leu Asn Cys
115 120 125

Arg Leu Tyr Arg Lys Ala Asn Lys Ser Ser Lys Leu Val Ser Ala Asn
130 135 140

Arg Leu Phe Gly Asp Lys Ser Leu Thr Phe Asn Glu Thr Tyr Gln Asp
145 150 155 160

Ile Ser Glu Leu Val Tyr Gly Ala Lys Leu Gln Pro Leu Asp Phe Lys
165 170 175

Glu Asn Ala Glu Gln Ser Arg Ala Ala Ile Asn Lys Trp Val Ser Asn
180 185 190

Lys Thr Glu Gly Arg Ile Thr Asp Val Ile Pro Ser Glu Ala Ile Asn
195 200 205

Glu Leu Thr Val Leu Val Leu Val Asn Thr Ile Tyr Phe Lys Gly Leu

210 215 220

Trp Lys Ser Lys Phe Ser Pro Glu Asn Thr Arg Lys Glu Leu Phe Tyr

225 230 235 240

Lys Ala Asp Gly Glu Ser Cys Ser Ala Ser Met Met Tyr Gln Glu Gly

245 250 255

Lys Phe Arg Tyr Arg Arg Val Ala Glu Gly Thr Gln Val Leu Glu Leu

260 265 270

Pro Phe Lys Gly Asp Asp Ile Thr Met Val Leu Ile Leu Pro Lys Pro

275 280 285

Glu Lys Ser Leu Ala Lys Val Glu Lys Glu Leu Thr Pro Glu Val Leu

290 295 300

Gln Glu Trp Leu Asp Glu Leu Glu Glu Met Met Leu Val Val His Met

305 310 315 320

Pro Arg Phe Arg Ile Glu Asp Gly Phe Ser Leu Lys Glu Gln Leu Gln

325 330 335

Asp Met Gly Leu Val Asp Leu Phe Ser Pro Glu Lys Ser Lys Leu Pro

340 345 350

Gly Ile Val Ala Glu Gly Arg Asp Asp Leu Tyr Val Ser Asp Ala Phe

355 360 365

His Lys Ala Phe Leu Glu Val Asn Glu Glu Gly Ser Glu Ala Ala Ala

370 375 380

Ser Thr Ala Val Val Gln His Ala Arg Ala Ser His Leu Gly Arg Val

385 390 395 400

Thr Phe Lys Ala Asn Arg Pro Phe Leu Val Phe Ile Arg Glu Val Pro

405 410 415

Leu Asn Thr Ile Ile Phe Met Gly Arg Val Ala Asn Pro Cys Val Lys

420 425 430

Gly Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

435 440