



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년11월07일

(11) 등록번호 10-2040867

(24) 등록일자 2019년10월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/37 (2006.01) A61P 7/04 (2006.01)
C07K 14/755 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7013231

(22) 출원일자(국제) 2011년10월27일

심사청구일자 2016년10월27일

(85) 번역문제출일자 2013년05월24일

(65) 공개번호 10-2013-0128404

(43) 공개일자 2013년11월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2011/058165

(87) 국제공개번호 WO 2012/058480

국제공개일자 2012년05월03일

(30) 우선권주장

61/407,402 2010년10월27일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

US20050256304 A1*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 30 항

(73) 특허권자

박스알타 인코퍼레이티드

미국, 일리노이즈 60015, 배녹번, 1200 레이크사이드 드라이브

박스엘타 게엠베하

스위스 6300 추크 제허러백 4

(72) 발명자

스타이니츠 카타리나 노라

오스트리아 아-2500 지겐펠트 퀘르베크 14

빌헬미나 반 헬덴 파울라 마리아

네덜란드 엔엘-5235 데베 덴 보쉬 아이메렌 54

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 류현경

심사관 : 손영희

(54) 발명의 명칭 면역 관용 유도 및 면역진단을 위한 F V I I I 펩타이드

(57) 요약

본 발명은, 예를 들어 A형 혈우병 환자에서 FVIII에 대한 면역 반응을 감소시키거나 또는 인간 FVIII에 대한 관용을 유도하기 위하여 사용될 수 있는 펩타이드에 관한 것이다. 더 나아가, 펩타이드는 FVIII-특이적 CD4⁺ T 세포를 검출하기 위한 면역진단적 목적을 위하여 사용되어 대체 치료 동안 및 면역 관용 유도 치료 동안 A형 혈우병 환자를 모니터링할 수 있다.

(72) 발명자

라이페르트 비르기트 마리아

오스트리아 아-2232 도이치-바그람 하이네가췌 2

슈바르츠 한스-페터

오스트리아 아-1180 비엔나 바이마러 스트라췌 76

에를리히 하르트무트

오스트리아 아-1170 비엔나 비넨베크 1

(56) 선행기술조사문헌

NCBI, GenBank accession number: AAD 16965.1

(2002.06.21.)*

W02009071886 A1*

W02003087161 A1

W02009095646 A2

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(30) 우선권주장

61/467,894 2011년03월25일 미국(US)

61/502,476 2011년06월29일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

$(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 로 이루어지되,

상기 식 중,

P는 서열번호 344와 동일한 아미노산 서열이고;

R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며;

R^2 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고;

각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1인,

아미노산 서열을 갖는 펩타이드 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 혈우병 환자에서 FVIII에 대해 면역 반응을 유도하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 있어서, x와 y는 둘 다 0인 것인 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, x는 1이고, y는 0인 것인 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, x는 0이고, y는 1인 것인 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, x와 y는 둘 다 1인 것인 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 펩타이드는 24 내지 100개의 아미노산으로 이루어진 것인 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 펩타이드는 24 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 것인 약제학적 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 펩타이드는 24 내지 25개의 아미노산으로 이루어진 것인 억제학적 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서,

$(R^1)_x-P-(R^2)_y$ 로 이루어지되,

상기 식 중,

P는 서열번호 10, 68, 159, 250, 344, 477, 568, 659 및 740으로부터 선택된 서열의 적어도 9개의 연속적 아미노산에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고;

R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며;

R^2 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고;

각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1인 것인

아미노산 서열을 갖는 제2 펩타이드를 더 포함하는 억제학적 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 억제학적 조성물의 투여는 환자에서 항-FVIII 항체의 발생을 방지하는 것인 억제학적 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 억제학적 조성물의 투여는 환자에서 항-FVIII 항체의 양을 감소시키는 것인 억제학적 조성물.

청구항 16

아미노산 서열: $(R^1)_x-P-(R^2)_y$ 로 이루어지되,

상기 식 중,

P는 서열번호 344와 동일한 아미노산 서열이고;

R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며;

R^2 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고;

각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1인 것인 펩타이드.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

제16항에 있어서, x와 y는 둘 다 0인 것인 펩타이드.

청구항 22

제16항에 있어서, x는 1이고, y는 0인 것인 펩타이드.

청구항 23

제16항에 있어서, x는 0이고, y는 1인 것인 펩타이드.

청구항 24

제16항에 있어서, x와 y는 둘 다 1인 것인 펩타이드.

청구항 25

제16항에 있어서, 상기 펩타이드는 24 내지 100개의 아미노산으로 이루어진 것인 펩타이드.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 펩타이드는 24 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 것인 펩타이드.

청구항 27

제25항에 있어서, 상기 펩타이드는 24 내지 25개의 아미노산으로 이루어진 것인 펩타이드.

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

제16항에 있어서,

상기 아미노산 서열: $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 로 이루어지되,

상기 식 중,

P는 서열번호 10, 68, 159, 250, 344, 477, 568, 659 및 740으로부터 선택된 서열의 적어도 9개의 연속적 아미노산에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고;

R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며;

R^2 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고;

각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1인

제2 폴리펩타이드를 더 포함하는 펩타이드.

청구항 31

FVIII 펩타이드를 제조하는 방법으로서, 상기 방법은

- 제16항의 FVIII 펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포의 배양물을 제공하는 단계; 및
- 상기 세포 배양물 내 펩타이드를 발현시키는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 32

FVIII 펩타이드-특이적 T 세포를 확인하는 방법으로서, 상기 방법은

- a) MHC 클래스 II 멀티머(multimer)와 복합체화된 펩타이드와 다수의 $CD4^+$ T 세포를 조합하는 단계, 및
- b) 상기 MHC 클래스 II 멀티머와 복합체화된 상기 펩타이드에 특이적인 다수의 $CD4^+$ T 세포의 구성원 중 적어도 하나를 확인하는 단계를 포함하되,
- 상기 펩타이드는 제16항의 FVIII 펩타이드인 것인 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 MHC 클래스 II 멀티머는 MHC 클래스 II 테트라머인 것인 방법.

청구항 34

제32항에 있어서, 상기 펩타이드 또는 MHC 클래스 II 멀티머는 검출가능한 모이어티를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 35

제32항에 있어서, 상기 펩타이드에 특이적인 상기 적어도 하나의 $CD4^+$ T 세포를 분리시키는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 $CD4^+$ T 세포는 유세포 분석기를 사용하여 분리되는 것인 방법.

청구항 37

융합 단백질로서,

제16항의 FVIII 펩타이드; 및

제2 펩타이드를 포함하는 것인 융합 단백질.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 제2 펩타이드는 리포터 펩타이드(reporter peptide)인 것인 융합 단백질.

청구항 39

제37항에 있어서, 상기 융합 단백질은 핵산에 의해 암호화된 것인 융합 단백질.

청구항 40

제37항에 있어서, 상기 FVIII 펩타이드는 상기 제2 펩타이드에 화학적으로 연결된 것인 융합 단백질.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련출원과의 상호참조

[0002] 본 출원은 2010년 10월 27일 출원된 미국 가특허 출원 제61/407,402호, 2011년 3월 25일 출원된 미국 가특허 출원 제61/467,894호 및 2011년 6월 29일 출원된 미국 가특허 출원 제61/502,476호의 우선권을 주장하며, 이들 기초 출원은 본 명세서에 그들의 전문이 모든 목적을 위하여 참조로서 포함된다.

[0003] 연방정부 지원된 연구 또는 개발하에 만들어진 발명에 대한 권리로서의 언급

[0004] 해당 없음.

[0005] "서열목록", 표 또는 컴팩트 디스크 상에서 제출된 컴퓨터 프로그램 목록 부록에 대한 언급

[0006] 해당 없음.

배경 기술

- [0007] 인자 VIII(FVIII)는 혈액 응고를 야기하는 반응의 캐스케이드에서 보조인자로서 작용하는 혈장에서 발견되는 단백질이다. A형 혈우병은 기능성 FVIII 단백질의 감소 또는 결핍에 의해 야기되며, 5000명 내지 10000명의 사람 중에서 약 1명에게 영향을 미치는 가장 흔한 출혈 장애이다. 혈우병의 임상적 증상은 빈번한 근육 및 관절 출혈이며, 외상은 심지어 생명을 위협하는 상황에 이를 수 있다. 현재 혈우병에 대한 효과적인 치료는 재조합 또는 혈장 유래 FVIII 생성물의 정맥내 적용을 사용하여 결여된 FVIII 단백질을 대체하는 것을 포함한다. 이러한 제제는 일반적으로 출혈 에피소드(온-디맨드(on-demand) 치료)에 반응하거나 또는 빈번하게, 정기적 간격으로 투여되어 제어되지 않은 출혈을 방지한다(예방). 불행하게도, 중화 항-FVIII 항체의 출현은 FVIII 생성물에 의한 대체 치료 동안의 주된 합병증이다. 치료를 받는 대략 25%의 환자는 FVIII 단백질에 대해 이런 면역이 발생하였고, 따라서 출혈의 제어를 매우 어렵게 만든다.
- [0008] FVIII 단백질에 대한 이 면역 반응의 원인은 완전히 밝혀지지 않았지만, 환자의 면역 시스템의 상세한 특성은 치료에 대한 그들의 반응에 영향을 미칠 수 있다. 보통, 면역 시스템은 특정 항원, 예를 들어 "자기"항원에 대한 관용(tolerance)을 만든다. 이 특징은 중요한데, 자기 항원이 외래 항원으로서 인식된다면, 다르게는 자가면역질환을 초래하기 때문이다. 특히 A형 혈우병 환자는 그들의 FVIII 유전자에서 유전적 결함을 가지는데, 이는 면역계가 "자기" 항원으로서 투여된 FVIII 단백질을 인식하지 못하는 것에 대한 원인이 된다. 따라서, FVIII 단백질이 응고 인자 대체 치료 동안 투여될 때, 환자의 면역계는 외래 항원으로서 또는 변경된 자기 단백질로서 FVIII 단백질을 인식하며, 따라서 항-FVIII 항체를 발생시킨다.
- [0009] FVIII 억제제, 즉, 항-FVIII 항체는 FVIII 특이적 B 세포로부터 유래된 혈장 세포에 의해 생성된다. B 세포는 활성화된 $CD4^+$ T-세포를 증식시키고, 혈장 세포를 생성하는 항-FVIII 항체로 분화시키는데 도움을 필요로 한다. 예를 들어, FVIII 단백질은 상이한 방법으로 B 및 T 림프구에 의해 인식된다. 항-FVIII 항체의 유도는 T 헬퍼 세포 의존적이다. B 세포는 그것의 특이적 B 세포 수용체를 통해 전체 단백질 에피토프를 인식한다. 다른 한편으로, T 세포는 항원 존재 세포의 표면에 존재하는 MHC 클래스 II 분자와 복합체화된 처리된 펩타이드의 형태로 단백질을 인식한다. 각각의 $CD4^+$ T-세포는 단지 하나의 특이적 펩타이드-MHC 복합체를 인식한다. T-세포에 펩타이드를 제공하기 위하여, MHC 클래스 II 분자는 다양한 길이의 펩타이드가 세포 표면에 맞도록 하며, 세포 표면에 제공되는 개방 결합 그루브를 가진다. 게다가, MHC 클래스 II 단백질은 다양한 단상형(haplotype)과 상이한 4개의 결합 포켓을 함유한다(Jones *et al.*, *Nature Rev. Immunol.* 6:271-282 (2006)). 특이적 아미노산만이 이들 결합 포켓에 꼭 들어맞으며, 결합 펩타이드의 최소 크기는 9개의 아미노산이다. 특히, 상이한 MHC 클래스 II 단상형은 상이한 펩타이드가 존재할 수 있다. 따라서, 환자의 MHC 클래스 II 단상형은 항-FVIII 항체의 발생 위험에 영향을 미칠 가능성이 있다. 게다가, 몇몇 연구는 항-FVIII 항체 발생의 증가된 위험과 인간 MHC 클래스 II 단상형 HLA-DRB1*1501의 상호관련이 있다는 것을 나타내었다(Pavlova *et al.*, *J. Thromb. Haemost.* 7:2006-2015 (2009); Oldenburg *et al.*, *Thromb. Haemost.* 77:238-242 (1997); Hay *et al.*, *Thromb. Haemost.* 77:234-237 (1997)).
- [0010] 특정 접근은 FVIII 단백질의 투여에 의해 혈우병을 처리하는 것과 관련된 시험감염을 처리하기 위하여 탐구되었다. 예를 들어, WO 03/087161은 변형된 FVIII 단백질을 개시하는데, 여기서 FVIII 단백질의 면역 특징은 단백질 상에 존재하는 잠재적인 T-세포 에피토프의 수를 감소시키거나 또는 제거함으로써 변형된다. FVIII 단백질을 따라 T-세포 에피토프를 포함하는 다수의 영역은 예를 들어 FVIII²⁰³⁰⁻²⁰⁴⁴를 포함하여 확인되었다. 개시내용에 따라, 이러한 영역의 제거는 항-FVIII 항체의 생성을 유도하지 않는 기능성 FVIII 단백질을 제공하기 위하여 사용될 수 있었다. 또한 WO 09/071886은, 예를 들어 FVIII⁴⁷⁵⁻⁴⁹⁵, FVIII⁵⁴²⁻⁵⁶², FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ 및 FVIII²¹⁵⁸⁻²¹⁷⁸과 같이 환자의 면역 반응에 수반된 HLA-DR2 결합 펩타이드를 생기게 하는 것으로 예측되는 FVIII 단백질의 특이적 영역을 개시한다. 펩타이드는 환자에서 면역 관용(immune tolerance)을 유도하는 것에 가능한 용도에 대해 확인되었다.
- [0011] 면역 반응에 수반된 FVIII 단백질의 영역을 확인하는 것에서 진보가 있었지만, 예를 들어 A형 혈우병 환자를 치료하는데 사용될 수 있는 다른 치료적 펩타이드 및 방법을 개발하기 위하여 사용될 수 있는 FVIII 단백질의 다른 영역을 확인할 필요는 여전히 존재한다.

발명의 내용

- [0012] 본 발명은 FVIII 분자에 대한 면역 반응에 관련된 FVIII 단백질 영역의 확인에 기반한다. 더 구체적으로는,

FVIII 단백질의 영역을 포함하는 FVIII 펩타이드는, 예를 들어 A형 혈우병 환자에서 인간 FVIII에 대해 관용을 유도하기 위하여 사용될 수 있다. 더 나아가, FVIII 펩타이드는 대체치료 동안 및 면역 관용 유도치료 동안 A형 혈우병 환자를 모니터링하기 위한 면역진단적 목적을 위하여 사용될 수 있다.

- [0013] 한 양태에서, 본 발명은 치료가 필요한 피험체에서 FVIII에 대해 면역 관용을 유도하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 로 이루어진 아미노산 서열을 갖는 펩타이드의 치료적 유효량을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 식 중, P는 서열번호 10, 68, 344 및 740으로부터 선택된 서열의 적어도 9개의 연속적 아미노산과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이며; R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고; R^2 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다.
- [0014] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, P는 서열번호 10의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.
- [0015] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, P는 서열번호 10의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 동일한 아미노산 서열이다.
- [0016] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, P는 서열번호 68의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.
- [0017] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, P는 서열번호 68의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.
- [0018] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, P는 서열번호 68의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 동일한 아미노산 서열이다.
- [0019] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, P는 서열번호 344의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.
- [0020] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, P는 서열번호 344의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.
- [0021] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, P는 서열번호 344의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.
- [0022] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, P는 서열번호 344의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 동일한 아미노산 서열이다.
- [0023] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, P는 서열번호 740의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.
- [0024] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, P는 서열번호 740의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.
- [0025] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, P는 서열번호 740의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.
- [0026] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, P는 서열번호 740의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 동일한 아미노산 서열이다.
- [0027] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, x와 y는 둘 다 0이다.
- [0028] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, x는 1이고, y는 0이다.
- [0029] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, x는 0이고 y는 1이다.
- [0030] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, x와 y는 둘 다 0이다.
- [0031] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, 펩타이드는 9 내지 100개의 아미노산으로 이루어진다.
- [0032] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, 펩타이드는 9 내지 50개의 아미노산으로 이루어진다.

- [0033] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, 펩타이드는 9 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다.
- [0034] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, 약제학적 조성물의 투여는 피험체에서 항-FVIII 항체의 발생을 방지한다.
- [0035] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, 약제학적 조성물의 투여는 피험체에서 존재하는 항-FVIII 항체의 양을 감소시킨다.
- [0036] 한 양태에서, 본 발명은 아미노산 서열 $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 로 이루어진 펩타이드를 제공하되, 상기 식 중, P는 서열 번호 10, 68, 159, 250, 344, 477, 568, 659 및 740으로부터 선택된 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이며; R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고; R^2 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다.
- [0037] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, P는 서열번호 10의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.
- [0038] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, P는 서열번호 10의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 동일한 아미노산 서열이다.
- [0039] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, P는 서열번호 68의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.
- [0040] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, P는 서열번호 68의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.
- [0041] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, P는 서열번호 68의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 동일한 아미노산 서열이다.
- [0042] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, P는 서열번호 344의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.
- [0043] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, P는 서열번호 344의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.
- [0044] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, P는 서열번호 344의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.
- [0045] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, P는 서열번호 344의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 동일한 아미노산 서열이다.
- [0046] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, P는 서열번호 740의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.
- [0047] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, P는 서열번호 740의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.
- [0048] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, P는 서열번호 740의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.
- [0049] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, P는 서열번호 740의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 동일한 아미노산 서열이다.
- [0050] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, x와 y는 둘 다 0이다.
- [0051] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, x는 1이고, y는 0이다.
- [0052] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, x는 0이고, y는 1이다.
- [0053] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, x와 y는 둘 다 0이다.
- [0054] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, 펩타이드는 9 내지 100개의 아미노산으로 이루어진다.
- [0055] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, 펩타이드는 9 내지 50개의 아미노산으로 이루어진다.

- [0056] 상기 제공된 펩타이드의 한 실시형태에서, 펩타이드는 9 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다.
- [0057] 한 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같은 펩타이드를 포함하는 조성물을 제공한다.
- [0058] 상기 제공된 조성물의 한 실시형태에서, 조성물은 약제학적 투여를 위해 조제된다.
- [0059] 상기 제공된 조성물의 한 실시형태에서, 조성물은 제2 폴리펩타이드를 추가로 포함하되, 제2 폴리펩타이드는 아미노산 서열 $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 로 이루어지고, 상기 식 중, P는 서열번호 10, 68, 159, 250, 477, 568, 659 및 740로부터 선택된 서열의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이며; R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고; R^2 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다.
- [0060] 한 양태에서, 본 발명은 FVIII 펩타이드의 제조방법을 제공하며, 해당 방법은: a) 제24항 내지 제41항 중 어느 한 항의 FVIII 펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포의 배양물을 제공하는 단계; 및 b) 세포 배양물에서 펩타이드를 발현시키는 단계를 포함한다.
- [0061] 한 양태에서, 본 발명은 FVIII 펩타이드-특이적 T 세포를 확인하기 위한 방법을 제공하며, 해당 방법은: a) MHC 클래스 II 멀티머(multimer)와 복합체화된 펩타이드와 다수의 CD4+ T 세포를 조합하는 단계; 및 b) MHC 클래스 II 멀티머와 복합체화된 펩타이드에 특이적인 다수의 CD4+ T 세포의 구성원 중 적어도 하나를 확인하는 단계를 포함하되, 해당 펩타이드는 제24항 내지 제41항 중 어느 한 항에 따른 FVIII 펩타이드이다.
- [0062] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, MHC 클래스 II 멀티머는 MHC 클래스 II 테트라머이다.
- [0063] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, 펩타이드 또는 MHC 클래스 II 멀티머는 검출가능한 모이어티(moiety)를 추가로 포함한다.
- [0064] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, 해당 방법은 펩타이드에 특이적인 적어도 하나의 CD4+ T 세포를 분리시키는 단계를 추가로 포함한다.
- [0065] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, CD4+ T 세포는 유세포 분석기를 사용하여 분리된다.
- [0066] 한 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 제공된 바와 같은 FVIII 펩타이드 및 제2 펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 제공한다.
- [0067] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, 제2 펩타이드는 리포터 펩타이드(reporter peptide)이다.
- [0068] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, 융합 단백질은 핵산에 의해 암호화된다.
- [0069] 상기 제공된 방법의 한 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 제2 펩타이드에 화학적으로 연결된다.
- [0070] 한 양태에서, 본 명세서에 제공된 FVIII 펩타이드는 FVIII 억제제 발생의 방지를 위한 인간 FVIII에 대해 면역관용을 유도하기 위하여 사용된다.
- [0071] 한 양태에서, 본 명세서에 제공된 FVIII 펩타이드는 확립된 FVIII 억제제로 환자의 치료를 위해 인간에 대해 FVIII에 대한 면역관용을 유도하기 위하여 사용된다.
- [0072] 한 양태에서, 본 명세서에 제공된 FVIII 펩타이드는 대체 치료 동안 또는 면역 관용 유도 치료 동안 환자의 면역 모니터링에서 FVIII 특이적 T 세포(예를 들어 MHC 클래스 II 멀티머 또는 MHC 클래스 II 테트라머)의 직접적 염색에 적합한 시약을 만들기 위해 사용된다.
- [0073] 한 양태에서, 본 명세서에 제공된 FVIII 펩타이드는 항원 특이적 T 세포를 확인하기 위하여 사용된다. 한 실시형태에서, 이들 시약은 시험관내 및 생체밖 세팅에서 FVIII 특이적 T 세포를 추적하기 위하여 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, 이들 시약은 FVIII 특이적 T 세포를 분리하고 추가로 특성규명(characterize)하기 위하여 사용될 수 있다. 한 실시형태에서, 형광 활성화 세포 분류(fluorescent activated cell sorting, FACS) 또는 단일 세포 PCR이 이들 목적을 위해 사용될 수 있다.
- [0074] 한 양태에서, 본 명세서에 제공된 FVIII 펩타이드는 면역 관용 유도 치료 동안 FVIII 특이적 T 세포의 면역 모니터링을 위해 사용된다.
- [0075] 한 양태에서, 본 명세서에 제공된 FVIII 펩타이드는 FVIII 처리 동안 FVIII 특이적 T 세포의 면역 모니터링을

위하여 사용된다.

[0076] 한 양태에서, 본 명세서에 제공된 FVIII 펩타이드는 FVIII 억제제 방지를 위한 새로운 면역 조절제의 임상적 개발 동안 FVIII 특이적 T 세포의 면역진단을 위하여 사용된다.

도면의 간단한 설명

[0077] 해당 없음.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0078] I. 도입

[0079] 본 발명은, 예를 들어 A형 혈우병 환자에서 FVIII 단백질에 대한 관용을 유도하기 위해 사용될 수 있는 인자 VIII(FVIII) 펩타이드에 관한 것이다. 더 나아가, 펩타이드는 대체 치료 동안 및 면역 관용 유도 치료 동안 A형 혈우병 환자에서 FVIII-특이적 T 세포를 모니터링하기 위한 면역진단적 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0080] 본 발명은 FVIII, 구체적으로는 FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 및 FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴의 몇몇 영역이 인자 VIII 대체 치료 동안 FVIII 단백질에 대해 시작된 면역 반응에 수반되거나 또는 획득된 혈우병과 관련된다는 발견에 부분적으로 기반한다. 확인된 영역의 아미노산 서열은 각각 TVVITLKNMASHPVSLHAVGV(서열번호 740), AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG(서열번호 68) 및 QANRSLPIAKVSSFPSIRPIYLT(서열번호 344)이다. 본 발명은 이들 FVIII 단백질 영역 및 FVIII 단백질에 대한 면역 반응에 대한 그것의 관계의 첫 번째 확인을 제공한다.

[0081] 본 발명의 펩타이드는 환자의 면역 반응에 수반된 T 세포에 의해 인식될 수 있는 T 세포 에피토프를 생성하기 위하여 MHC 클래스 II 분자와 복합체화된 영역 FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 및 FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴의 적어도 일부를 포함한다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 또는 FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴에서 9개의 연속적 아미노산에 대응하는 적어도 9개의 연속적 아미노산을 포함한다. 이하에 추가로 기재되는 바와 같이, 본 명세서에 제공된 펩타이드는 또한 길이로 9개 이상의 아미노산의 펩타이드뿐만 아니라 FVIII¹⁰²⁻¹²², FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 및 FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 서열의 변이체를 포함한다. 본 발명의 펩타이드의 이러한 확인은 A형 혈우병과 같은 혈액 응고와 관련된 질병을 치료하기 위하여 설계된 치료적 전략을 개선시키고 진전시키는 것에서 영향을 가질 수 있다.

[0082] II. 정의

[0083] 용어 "인자 VIII 단백질" 또는 "FVIII 단백질"은 B 도메인의 적어도 일부를 갖고, 천연 인간 FVIII 단백질과 관련된 생물학적 활성을 나타내는 임의의 FVIII 분자를 지칭한다. FVIII 분자는 전장 FVIII일 수 있다. FVIII 분자는 또한 천연 FVIII의 상보적으로 변형된 변이체일 수 있다. FVIII 단백질은 인간 혈장으로부터 유래될 수 있거나 또는 재조합 유전자조작 기법에 의해 생성될 수 있다. FVIII 단백질의 추가적인 특징은, 예를 들어 본 명세서에 참조로서 포함되는 미국 특허 제2010/0168018호의 단락 [0042]-[0055]에서 찾을 수 있다.

[0084] 용어 "인자 VIII 펩타이드" 또는 "FVIII 펩타이드"는 FVIII에 대한 면역 반응에서 중요한 것으로 발견된 FVIII 단백질의 영역에 대응하는 아미노산 서열을 포함하는 본 명세서에 기재된 펩타이드를 지칭한다. FVIII 펩타이드는 면역 반응에 수반된 T 세포의 제시를 위해 MHC 클래스 II 단백질과 복합체화되는 적어도 9개의 아미노산을 포함한다. 추가적인 아미노산은 펩타이드의 적어도 9개의 아미노산 코어의 양 말단 중 하나에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 천연 인간 FVIII 단백질의 특정 영역과 동일한 서열을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 FVIII 단백질의 상보적으로 변형된 변이체일 수 있다. 본 명세서에 추가로 기재되는 바와 같이, FVIII 펩타이드는 천연 인간 FVIII 단백질 영역의 서열에 대해, 예를 들어 85% 동일한 특정 백분율 동일성에 의해 특성규명될 수 있다.

[0085] 용어 "아미노산"은 자연적으로 발생하는 아미노산과 유사한 방식으로 작용하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모방체를 포함하는 자연적으로 발생하는 및 비-천연의 아미노산을 지칭한다. 자연적으로 발생하는 아미노산은 유전자 코드뿐만 아니라 이후에 변형되는 아미노산에 의해 암호화되는 것, 예를 들어 하이드록시프롤린, γ-카복시글루타메이트 및 O-포스포세린을 포함한다. 자연적으로 발생하는 아미노산은, 예를 들어 D- 및 L-아미노산을 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 아미노산은 또한 비천연 아미노산을 포함할 수 있다. 아미노산 유사체는 자연적으로 발생하는 아미노산과 동일한 염기의 화학적 구조, 즉, 수소, 카복실기, 아미노기 및 R 기, 예를 들어 호모세린, 놀류신, 메티오닌, 설포사이드 또는 메티오닌 메틸 설포늄에 결합되는 임의의 탄소를 갖는 화합물을 지칭한다. 이러한 유사체는 변형된 R 기(예를 들어, 놀류신) 또는 변형된 펩타이드 백본을 가지지만, 자연적

으로 발생하는 아미노산과 동일한 염기의 화학적 구조를 보유한다. 아미노산 모방체는 아미노산의 일반적 화학적 구조와 상이한 구조를 가지지만, 자연적으로 발생하는 아미노산과 유사한 방식으로 작용하는 화학적 화합물을 지칭한다. 아미노산은 그것의 보통 알려진 3글자 기호에 의해 또는 IUPAC-IUB 생화학 명명 위원회에 의해 추천되는 1-글자 기호에 의해 본 명세서에서 지칭될 수 있다. 마찬가지로 뉴클레오타이드는 그것의 보통 받아들여지는 1-글자 코드에 의해 지칭될 수 있다.

[0086] "상보적으로 변형된 변이체"는 아미노산과 핵산 서열 둘 다에 적용된다. 특정 핵산 서열에 대해, 상보적으로 변형된 변이체는 동일한 또는 본질적으로 동일한 아미노산 서열을 암호화하는 해당 핵산, 또는 핵산이 본질적으로 동일한 서열에 대해 아미노산 서열을 암호화하지 않는 경우를 지칭한다. 유전자 코드의 축퇴 때문에, 다수의 기능적으로 동일한 핵산은 임의의 주어진 펩타이드를 암호화한다. 예를 들어, 코돈 GCA, GCC, GCG 및 GCU는 모두 아미노산 알라닌을 암호화한다. 따라서, 알라닌이 코돈에 의해 구체화되는 모든 위치에서, 코돈은 암호화된 폴리펩타이드를 변경하지 않고 기재된 대응하는 코돈 중 어떤 것으로 변경될 수 있다. 이러한 핵산 변형은 "침묵 변형"인데, 이는 상보적으로 변형된 변형의 한 종류이다. 또한 폴리펩타이드를 암호화하는 본 명세서의 모든 핵산 서열은 핵산의 모든 가능한 침묵 변형을 기재한다. 당업자라면 핵산에서 각 코돈(보통 단지 메티오닌에 대한 코돈인 AUG 및 보통 단지 트립토판에 대한 코돈인 TGG를 제외)이 변형되어 기능적으로 동일한 분자를 수득할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산의 각 침묵 변형은 발현 생성물에 대해 각 기재된 서열에 내포되지만, 실제 프로브 서열에 대해서는 아니다.

[0087] 아미노산 서열에 대해, 당업자라면 암호화된 서열 내 아미노산의 단일 아미노산 또는 적은 백분율을 변경하고, 첨가하거나 또는 결실시키는 핵산 또는 펩타이드 서열에 대한 개개의 치환, 결실 또는 첨가는, 변경이 화학적으로 유사한 아미노산으로 아미노산의 차환을 초래하는 경우, "상보적으로 변형된 변이체"라는 것을 인식할 것이다. 기능적으로 유사한 아미노산을 제공하는 상보적 치환 표는 당업계에 잘 공지되어 있다. 이러한 상보적으로 변형된 변이체가 추가되며, 다형성 변이체, 중간 상동성 및 본 발명의 대립유전자를 제외하지 않는다.

[0088] 다음의 8개 그룹은 각각 서로 상보적 치환인 아미노산을 함유한다: 1) 알라닌(A), 글라이신(G); 2) 아스파르트산(D), 글루탐산(E); 3) 아스파라긴(N), 글루타민(Q); 4) 알기닌(R), 리신(K); 5) 아이소류신(I), 류신(L), 메티오닌(M), 발린(V); 6) 페닐알라닌(F), 티로신(Y), 트립토판(W); 7) 세린(S), 트레오닌(T); 및 8) 시스테인(C), 메티오닌(M). 예를 들어, 문헌[Creighton, Proteins (1984)]을 참조한다.

[0089] 2 이상의 핵산 또는 펩타이드 서열의 내용에서 용어 "동일한" 또는 "동일성" 백분율은 이하에 기재되는 디폴트 변수에 의한 BLAST 또는 BLAST 2.0 서열 비교 알고리즘을 사용하여, 또는 조작 정렬 및 시각적 검사에 의해 측정된 바와 같이 동일하거나 또는 동일한(즉, 비교창 또는 지정된 영역에 걸쳐 최대 대응도로 비교되고 정렬될 때 특정된 영역에 걸쳐 약 60% 동일성, 바람직하게는 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 동일성) 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드의 구체화된 백분율을 갖는 2 이상의 서열 또는 하위서열을 지칭한다.

[0090] 본 명세서에서 "치료적 유효량 또는 치료적 용량" 또는 "충분량 또는 충분한 용량"은 투여되는 효과를 생성하는 용량을 의미한다. 정확한 용량은 치료 목적에 의존할 것이며, 공지된 기법을 사용하여 당업자에 의해 확인될 수 있다(예를 들어, 문헌[Augsburger & Hoag, *Pharmaceutical Dosage Forms*(vols. 1-3, 3rd Ed. 2008); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*(3rd Ed., 2008); Pickar, *Dosage Calculations* (8th Ed., 2007); 및 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed., 2005, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins] 참조).

[0091] III. FVIII 펩타이드

[0092] 본 발명은 FVIII에 대한 면역 반응에 수반된 FVIII 단백질의 영역에 대응하는 FVIII 펩타이드에 관한 것이다. 한 양태에서, 본 발명은 다음의 아미노산 서열중 하나에서 9개의 연속적 아미노산과 적어도 85% 동일한 9개의 아미노산의 연속적 서열로 이루어진 FVIII 펩타이드를 제공한다: AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG(서열번호 68); QANRSLPIAKVSSFPSIRPIYLT(서열번호 344); 또는 TVVITLKNMASHPVSLHAVGV(서열번호 740), 해당 펩타이드는 9 내지 180개의 아미노산으로 이루어진다.

[0093] 구체적 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 서열 $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 를 가지며, 상기 식 중, P는 서열번호 68, 344 및 740으로부터 선택된 서열의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; R^2 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진

아미노산 서열이고; 각각의 x 및 y 는 독립적으로 0 또는 1이다. 한 실시형태에서, R^1 은 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, R^2 는 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0094] 한 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 70개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 60개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 20개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 5개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 또 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0095] 한 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 150개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 100개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 50개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 또는 180개의 아미노산으로 이루어진다.

[0096] 일반적으로, 본 발명의 FVIII 펩타이드는 $FVIII^{102-122}$, $FVIII^{246-266}$ 또는 $FVIII^{1401-1424}$ 의 확인된 영역에 존재하는 임의의 아미노산 서열 또는, 예를 들어 $FVIII^{102-122}$, $FVIII^{246-266}$ 또는 $FVIII^{1401-1424}$ 와 유사하거나 또는 동일한 보유 기능을 가질 수 있는 변형된 변이체를 포함할 수 있다. 특히, 본 발명의 FVIII 펩타이드는 T 세포 에피토프를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. FVIII 펩타이드는 아미노산 서열 AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG(서열번호 68); QANRSLPIAKVSSFPSIRPIYLT(서열번호 344); 또는 TVVITLKNMASHPSLHAGV(서열번호 740)에 대해 동일성 백분율의 범위에 있을 수 있는 적어도 9개의 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, FVIII 펩타이드는 $FVIII^{102-122}$, $FVIII^{246-266}$ 또는 $FVIII^{1401-1424}$ 에서 9개의 연속적 아미노산 중 어떤 것과 동일하거나 또는 적어도 50%, 60%, 70%, 80% 또는 85% 동일한 백분율의 9개의 아미노산을 가질 수 있다.

[0097] 실시형태의 다른 그룹에서, FVIII 펩타이드는 9개 아미노산 초과 아미노산 서열을 가질 수 있는데, 여기서 아미노산 서열은 $FVIII^{102-122}$, $FVIII^{246-266}$ 또는 $FVIII^{1401-1424}$ 의 연속적 아미노산의 서열과 동일하거나 또는 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 백분율일 수 있는 영역을 포함한다. 당업자라면 알려진 치환과 같은 공지된 돌연변이 유발 기법이 $FVIII^{102-122}$, $FVIII^{246-266}$ 또는 $FVIII^{1401-1424}$ 영역의 기능을 보유하는 변형된 변이체를 확인하기 위하여 사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0098] 추가로, FVIII 펩타이드는 상기 논의한 FVIII 펩타이드의 코어 서열의 말단 중 하나 상에서 추가적인 아미노산 서열을 더 포함할 수 있다. 추가적인 서열은 지정된 $(R^1)_x$ 및 $(R^2)_y$ 이다. 특정 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 길이로

1 내지 약 80개의 아미노산의 범위에 있을 수 있다. 대안적으로, R^1 및 R^2 는 길이로 1 내지 약 40개의 아미노산의 범위에 있을 수 있다. 특정 실시형태에서, 각각의 아래첨자 x 및 y 는 독립적으로 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, x 와 y 는 둘 다 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x 는 1일 수 있고, y 는 0일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, x 는 0일 수 있고, y 는 1일 수 있다. 다른 실시형태에서, x 와 y 는 둘 다 1이다. 양 말단 중 하나 상에서 추가적인 아미노산은 펩타이드의 증가된 안정성, MHC 클래스 II 분자 및/또는 T 세포에 대한 개선된 결합뿐만 아니라 당업자에 의해 인식될 다른 양태를 포함하는 다양한 이유로 첨가될 수 있다.

[0099] 한 실시형태에서, 본 발명은 $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 를 갖는 폴리펩타이드를 제공하되, 상기 식 중, P는 표 1에서 확인되는 인자 VIII 영역의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, R^2 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고, 각각의 x 및 y 는 독립적으로 0 또는 1이다. 대안적으로, R^1 및 R^2 는 길이로 1 내지 40개의 아미노산의 범위에 있을 수 있다. 한 실시형태에서, P는 표 1에서 확인된 인자 VIII 영역의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, P는 표 1에서 확인된 인자 VIII 영역의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 일부 실시형태에서, x 와 y 는 둘 다 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x 는 1일 수 있고, y 는 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x 는 0일 수 있고, y 는 1일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, x 와 y 는 둘 다 1일 수 있다. 한 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 150개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 100개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 50개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다.

표 1

T-세포 에피토프를 포함하는 FVIII의 영역

T 세포 에피토프를 포함하는 영역	아미노산 서열
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹	TVVITLKNMASHPVSLHA (서열번호 10)
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶	AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG (서열번호 68)
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴	GEVGD TLLIIFKNQASRPYNI (서열번호 159)
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰	PTKSDPRCLTRYSSFVNMER (서열번호 250)
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴	QANRSPPIAKVSSFPSIRPIYLT (서열번호 344)
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵	EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY (서열번호 477)
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵	LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG (서열번호 568)
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰	NPPIIARYIRLHPHYSIRST (서열번호 659)
FVIII ¹⁰²⁻¹²²	TVVITLKNMASHPVSLHAVGV (서열번호 740)

[0100]

[0101] 상기 기재한 바와 같이, 본 발명의 FVIII 펩타이드는 FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴의 확인된 영역에 존재하는 임의의 아미노산 서열 또는 예를 들어 FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴와 유사하거나 또는 동일한 보유 기능을 가질 수 있는 변형된 변이체를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 펩타이드는 인간 FVIII 단백질의 전체 B-도메인을 다룰 수 있다. 본 발명은 또한 다음의 아미노산 서열 중 어떤 하나에 대해 동일성 백분율의 범위에 있을 수 있는 적어도 9개의 아미노산의 서열을 갖는 펩타이드를 포함하는 다른 FVIII 펩타이드를 포함할 수 있다: GEVGD TLLIIFKNQASRPYNI(FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴; 서열번호 159), PTKSDPRCLTRYSSFVNMER(FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰; 서열번호 250), EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY(FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵; 서열번호 477), LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG (FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵; 서열번호 568), NPPIIARYIRLHPHYSIRST (FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰; 서열번호 659), TVVITLKNMASHPVSLHA(FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹; 서열번호 10), AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG (FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶; 서열번호 68) 및

TVVITLKNMASHPVSLHAGV(FVIII¹⁰²⁻¹²²; 서열번호 740).

[0102] 예를 들어, FVIII 펩타이드는 FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, FVIII⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹, FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 또는 FVIII¹⁰²⁻¹²² 내 9개의 연속적 아미노산 중 어떤 것과 동일하거나 또는 적어도 50%, 60%, 70%, 80% 또는 85% 동일한 9개의 아미노산을 가진다. 실시형태의 다른 그룹에서, FVIII 펩타이드는 9개 아미노산 초과 아미노산 서열을 가질 수 있으며, 여기서 아미노산 서열은 FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, FVIII⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹, FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 또는 FVIII¹⁰²⁻¹²² 내 9개의 연속적 아미노산 중 어떤 것과 동일하거나 또는 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일할 수 있다. 당업자라면 알려진 치환과 같은 공지된 돌연변이유발기법이 FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰, FVIII⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵, FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵, FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰, FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹, FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 또는 FVIII¹⁰²⁻¹²² 영역의 기능을 보유하는 변형된 변이체를 확인하기 위하여 사용될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 본 명세서에 개시된 FVIII 펩타이드는 FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴에 관한 FVIII 펩타이드에 대해 상기 기재한 방법을 사용하여 만들어질 수 있다.

[0103] A. 인자 VIII¹⁰²⁻¹¹⁹ 펩타이드

[0104] 한 실시형태에서, 본 발명은 서열 $(R^1)_x-P-(R^2)_y$ 를 갖는 폴리펩타이드를 제공하되, 상기 식 중, P는 서열 TVVITLKNMASHPVSLHA(서열번호 10)을 갖는 인자 VIII¹⁰²⁻¹¹⁹ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, R^2 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고, 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다.

[0105] 한 실시형태에서, P는 서열 TVVITLKNMASHPVSLHA(서열번호 10)을 갖는 인자 VIII¹⁰²⁻¹¹⁹ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 1 내지 55(서열번호 10)로부터 선택된 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 1 내지 55로부터 선택된 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 1 내지 55로부터 선택된 아미노산 서열이다. 일부 실시형태에서, x와 y는 둘 다 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x는 1일 수 있고, y는 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x는 0일 수 있고, y는 1일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, x와 y는 둘 다 1일 수 있다.

[0106] 한 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 70개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 60개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 20개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 5개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 또 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80 개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0107] 특정 실시형태에서, R^1 은 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고, R^2 은 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 150개의 아미노산을 이루어진

다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 100개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 50개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 또는 180개의 아미노산으로 이루어진다.

표 2

대표적인 FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹ 펩타이드

펩타이드	서열	서열번호
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -1	TVVITLKNM	1
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -2	TVVITLKNMA	2
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -3	TVVITLKNMAS	3
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -4	TVVITLKNMASH	4
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -5	TVVITLKNMASHP	5
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -6	TVVITLKNMASHPV	6
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -7	TVVITLKNMASHPVS	7
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -8	TVVITLKNMASHPVSL	8
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -9	TVVITLKNMASHPVSLH	9
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -10	TVVITLKNMASHPVSLHA	10
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -11	VVITLKNMA	11
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -12	VVITLKNMAS	12
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -13	VVITLKNMASH	13
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -14	VVITLKNMASHP	14
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -15	VVITLKNMASHPV	15
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -16	VVITLKNMASHPVS	16
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -17	VVITLKNMASHPVSL	17
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -18	VVITLKNMASHPVSLH	18
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -19	VVITLKNMASHPVSLHA	19
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -20	VITLKNMAS	20
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -21	VITLKNMASH	21
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -22	VITLKNMASHP	22
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -23	VITLKNMASHPV	23
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -24	VITLKNMASHPVS	24
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -25	VITLKNMASHPVSL	25
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -26	VITLKNMASHPVSLH	26
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -27	VITLKNMASHPVSLHA	27
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -28	ITLKNMASH	28
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -29	ITLKNMASHP	29
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -30	ITLKNMASHPV	30
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -31	ITLKNMASHPVS	31
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -32	ITLKNMASHPVSL	32
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -33	ITLKNMASHPVSLH	33
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -34	ITLKNMASHPVSLHA	34
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -35	TLKNMASHP	35
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -36	TLKNMASHPV	36
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -37	TLKNMASHPVS	37
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -38	TLKNMASHPVSL	38
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -39	TLKNMASHPVSLH	39
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -40	TLKNMASHPVSLHA	40
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -41	LKNMASHPV	41
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -42	LKNMASHPVS	42
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -43	LKNMASHPVSL	43

[0108]

FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -44	LKNMASHPVS LH	44
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -45	LKNMASHPVS LHA	45
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -46	KNMASHPVS	46
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -47	KNMASHPVS L	47
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -48	KNMASHPVS LH	48
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -49	KNMASHPVS LHA	49
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -50	NMASHPVS L	50
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -51	NMASHPVS LH	51
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -52	NMASHPVS LHA	52
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -53	MASHPVS LH	53
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -54	MASHPVS LHA	54
FVIII ¹⁰²⁻¹¹⁹ -55	ASHPVS LHA	55

[0109]

[0110]

B. 인자 VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 펩타이드

[0111]

한 실시형태에서, 본 발명은 서열 $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 를 갖는 폴리펩타이드를 제공하되, 상기 식 중, P는 서열: AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG(서열번호 68)을 갖는 인자 VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, R^2 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고, 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다.

[0112]

한 실시형태에서, P는 서열: AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG(서열번호 68)을 갖는 인자 VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열: AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG(서열번호 68)을 갖는 인자 VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 56 내지 146으로부터 선택되는 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 56 내지 146으로부터 선택된 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 56 내지 146으로부터 선택되는 서열과 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 56 내지 146으로부터 선택되는 아미노산 서열이다. 일부 실시형태에서, x와 y는 둘 다 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x는 1일 수 있고, y는 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x는 0일 수 있고, y는 1일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, x와 y는 둘 다 1일 수 있다.

[0113]

한 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 70개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 60개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 20개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 5개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 또 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0114] 한 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 150개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 100개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 또는 180개의 아미노산으로 이루어진다.

표 3

대표적인 FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 펩타이드

펩타이드	서열	서열번호
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -1	AWPKMHTVN	56
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -2	AWPKMHTVNG	57
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -3	AWPKMHTVNGY	58
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -4	AWPKMHTVNGYV	59
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -5	AWPKMHTVNGYVN	60
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -6	AWPKMHTVNGYVNR	61
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -7	AWPKMHTVNGYVNRS	62
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -8	AWPKMHTVNGYVNRSL	63
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -9	AWPKMHTVNGYVNRSLP	64
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -10	AWPKMHTVNGYVNRSLPG	65
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -11	AWPKMHTVNGYVNRSLPGL	66
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -12	AWPKMHTVNGYVNRSLPGLI	67

[0115]

FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -13	AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG	68
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -14	WPKMHTVNG	69
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -15	WPKMHTVNGY	70
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -16	WPKMHTVNGYV	71
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -17	WPKMHTVNGYVN	72
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -18	WPKMHTVNGYVNR	73
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -19	WPKMHTVNGYVNRS	74
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -20	WPKMHTVNGYVNRSLS	75
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -21	WPKMHTVNGYVNRSLSL	76
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -22	WPKMHTVNGYVNRSLSPL	77
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -23	WPKMHTVNGYVNRSLSPLG	78
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -24	WPKMHTVNGYVNRSLSPLGI	79
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -25	WPKMHTVNGYVNRSLSPLGIG	80
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -26	PKMHTVNGY	81
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -27	PKMHTVNGYV	82
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -28	PKMHTVNGYVN	83
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -29	PKMHTVNGYVNR	84
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -30	PKMHTVNGYVNRS	85
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -31	PKMHTVNGYVNRSLS	86
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -32	PKMHTVNGYVNRSLSL	87
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -33	PKMHTVNGYVNRSLSPL	88
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -34	PKMHTVNGYVNRSLSPLG	89
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -35	PKMHTVNGYVNRSLSPLGI	90
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -36	PKMHTVNGYVNRSLSPLGIG	91
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -37	KMHTVNGYV	92
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -38	KMHTVNGYVN	93
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -39	KMHTVNGYVNR	94
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -40	KMHTVNGYVNRS	95
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -41	KMHTVNGYVNRSLS	96
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -42	KMHTVNGYVNRSLSL	97
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -43	KMHTVNGYVNRSLSPL	98
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -44	KMHTVNGYVNRSLSPLG	99
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -45	KMHTVNGYVNRSLSPLGI	100
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -46	KMHTVNGYVNRSLSPLGIG	101
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -47	MHTVNGYVN	102
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -48	MHTVNGYVNR	103
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -49	MHTVNGYVNRS	104
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -50	MHTVNGYVNRSLS	105
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -51	MHTVNGYVNRSLSL	106
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -52	MHTVNGYVNRSLSPL	107
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -53	MHTVNGYVNRSLSPLG	108
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -54	MHTVNGYVNRSLSPLGI	109
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -55	MHTVNGYVNRSLSPLGIG	110
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -56	HTVNGYVNR	111
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -57	HTVNGYVNRS	112
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -58	HTVNGYVNRSLS	113
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -59	HTVNGYVNRSLSL	114
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -60	HTVNGYVNRSLSPL	115
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -61	HTVNGYVNRSLSPLG	116

[0116]

FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -62	HTVNGYVNRSLPGLI	117
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -63	HTVNGYVNRSLPGLIG	118
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -64	TVNGYVNRSL	119
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -65	TVNGYVNRSL	120
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -66	TVNGYVNRSLP	121
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -67	TVNGYVNRSLPG	122
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -68	TVNGYVNRSLPGL	123
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -69	TVNGYVNRSLPGLI	124
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -70	TVNGYVNRSLPGLIG	125
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -71	VNGYVNRSL	126
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -72	VNGYVNRSLP	127
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -73	VNGYVNRSLPG	128
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -74	VNGYVNRSLPGL	129
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -75	VNGYVNRSLPGLI	130
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -76	VNGYVNRSLPGLIG	131
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -77	NGYVNRSLP	132
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -78	NGYVNRSLPG	133
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -79	NGYVNRSLPGL	134
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -80	NGYVNRSLPGLI	135
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -81	NGYVNRSLPGLIG	136
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -82	GYVNRSLPG	137
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -83	GYVNRSLPGL	138
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -84	GYVNRSLPGLI	139
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -85	GYVNRSLPGLIG	140
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -86	YVNRSLPGL	141
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -87	YVNRSLPGLI	142
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -88	YVNRSLPGLIG	143
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -89	VNRSLPGLI	144
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -90	VNRSLPGLIG	145
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶ -91	NRSLPGLIG	146

C. 인자 VIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ 펩타이드

한 실시형태에서, 본 발명은 서열 $(R^1)_x-P-(R^2)_y$ 를 갖는 폴리펩타이드를 제공하되, 상기 식 중, P는 서열: GEVGDILLIIFKNQASRPYNI(서열번호 159)을 갖는 인자 VIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, R^2 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고, 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다.

한 실시형태에서, P는 서열: GEVGDILLIIFKNQASRPYNI(서열번호 159)를 갖는 인자 VIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열: GEVGDILLIIFKNQASRPYNI(서열번호 159)를 갖는 인자 VIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 147 내지 237로부터 선택된 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 147 내지 237로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 147 내지 237로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 147 내지 237로부터 선택된 아미노산 서열이다. 일부 실시형태에서, x와 y는 둘 다 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x는 1일 수 있고, y는 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x는 0일 수 있고, y는 1일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, x와 y는 둘 다 1일 수 있다.

특정 실시형태에서, R^1 은 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, R^2 는 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 150개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 100개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 50개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66,

67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 또는 180개의 아미노산으로 이루어진다.

표 4

대표적인 FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ 펩타이드

펩타이드	서열	서열번호
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -1	GEVGDTLLI	147
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -2	GEVGDTLLII	148
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -3	GEVGDTLLIIF	149
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -4	GEVGDTLLIIFK	150
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -5	GEVGDTLLIIFKN	151
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -6	GEVGDTLLIIFKNQ	152
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -7	GEVGDTLLIIFKNQA	153
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -8	GEVGDTLLIIFKNQAS	154
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -9	GEVGDTLLIIFKNQASR	155
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -10	GEVGDTLLIIFKNQASRP	156
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -11	GEVGDTLLIIFKNQASRPY	157
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -12	GEVGDTLLIIFKNQASRPYN	158
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -13	GEVGDTLLIIFKNQASRPYNI	159
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -14	EVGDTLLII	160
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -15	EVGDTLLIIF	161

[0122]

FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -16	EVGDTLLIIFK	162
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -17	EVGDTLLIIFKN	163
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -18	EVGDTLLIIFKNQ	164
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -19	EVGDTLLIIFKNQA	165
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -20	EVGDTLLIIFKNQAS	166
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -21	EVGDTLLIIFKNQASR	167
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -22	EVGDTLLIIFKNQASRP	168
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -23	EVGDTLLIIFKNQASRPY	169
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -24	EVGDTLLIIFKNQASRPYN	170
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -25	EVGDTLLIIFKNQASRPYNI	171
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -26	VGDTLLIIF	172
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -27	VGDTLLIIFK	173
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -28	VGDTLLIIFKN	174
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -29	VGDTLLIIFKNQ	175
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -30	VGDTLLIIFKNQA	176
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -31	VGDTLLIIFKNQAS	177
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -32	VGDTLLIIFKNQASR	178
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -33	VGDTLLIIFKNQASRP	179
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -34	VGDTLLIIFKNQASRPY	180
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -35	VGDTLLIIFKNQASRPYN	181
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -36	VGDTLLIIFKNQASRPYNI	182
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -37	GDTLLIIFK	183
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -38	GDTLLIIFKN	184
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -39	GDTLLIIFKNQ	185
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -40	GDTLLIIFKNQA	186
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -41	GDTLLIIFKNQAS	187
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -42	GDTLLIIFKNQASR	188
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -43	GDTLLIIFKNQASRP	189
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -44	GDTLLIIFKNQASRPY	190
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -45	GDTLLIIFKNQASRPYN	191
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -46	GDTLLIIFKNQASRPYNI	192
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -47	DTLLIIFKN	193
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -48	DTLLIIFKNQ	194
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -49	DTLLIIFKNQA	195
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -50	DTLLIIFKNQAS	196
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -51	DTLLIIFKNQASR	197
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -52	DTLLIIFKNQASRP	198
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -53	DTLLIIFKNQASRPY	199
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -54	DTLLIIFKNQASRPYN	200
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -55	DTLLIIFKNQASRPYNI	201
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -56	TLLIIFKNQ	202
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -57	TLLIIFKNQA	203
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -58	TLLIIFKNQAS	204
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -59	TLLIIFKNQASR	205
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -60	TLLIIFKNQASRP	206
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -61	TLLIIFKNQASRPY	207
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -62	TLLIIFKNQASRPYN	208
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -63	TLLIIFKNQASRPYNI	209
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -64	LLIIFKNQA	210
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -65	LLIIFKNQAS	211

[0123]

FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -66	LLIIFKNQASR	212
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -67	LLIIFKNQASRP	213
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -68	LLIIFKNQASRPY	214
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -69	LLIIFKNQASRPYN	215
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -70	LLIIFKNQASRPYNI	216
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -71	LIIFKNQAS	217
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -72	LIIFKNQASR	218
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -73	LIIFKNQASRP	219
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -74	LIIFKNQASRPY	220
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -75	LIIFKNQASRPYN	221
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -76	LIIFKNQASRPYNI	222
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -77	IIFKNQASR	223
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -78	IIFKNQASRP	224
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -79	IIFKNQASRPY	225
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -80	IIFKNQASRPYN	226
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -81	IIFKNQASRPYNI	227
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -82	IFKNQASRP	228
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -83	IFKNQASRPY	229
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -84	IFKNQASRPYN	230
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -85	IFKNQASRPYNI	231
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -86	FKNQASRPY	232
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -87	FKNQASRPYN	233
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -88	FKNQASRPYNI	234
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -89	KNQASRPYN	235
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -90	KNQASRPYNI	236
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ -91	NQASRPYNI	237

[0124]

[0125] D. 인자 VIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ 펩타이드

[0126] 한 실시형태에서, 본 발명은 서열 $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 를 갖는 폴리펩타이드를 제공하되, 상기 P는 서열: PTKSDPRCLTRYSSFVNMER(서열번호 250)을 갖는 인자 VIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열과 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고, R^2 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, 각각의 x 및 y는 0 또는 1이다.

[0127] 한 실시형태에서, P는 서열: PTKSDPRCLTRYSSFVNMER(서열번호 250)을 갖는 인자 VIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열: PTKSDPRCLTRYSSFVNMER(서열번호 250)을 갖는 인자 VIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 238 내지 328로부터 선택된 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 238 내지 328로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 238 내지 328로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 238 내지 328로부터 선택된 아미노산 서열이다. 일부 실시형태에서, x와 y는 둘 다 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x는 1일 수 있고, y는 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x는 0일 수 있고, y는 1일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, x와 y는 둘 다 1일 수 있다.

[0128] 한 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 70개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 60개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 20개의

아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 5개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0129] 한 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 150개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 100개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 50개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 또는 180개의 아미노산으로 이루어진다.

표 5

대표적인 FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ 펩타이드

펩타이드	서열	서열번호
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -1	PTKSDPRCL	238
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -2	PTKSDPRCLT	239
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -3	PTKSDPRCLTR	240
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -4	PTKSDPRCLTRY	241
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -5	PTKSDPRCLTRY	242
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -6	PTKSDPRCLTRYSS	243
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -7	PTKSDPRCLTRYSS	244
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -8	PTKSDPRCLTRYSSSF	245
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -9	PTKSDPRCLTRYSSSFV	246
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -10	PTKSDPRCLTRYSSSFVN	247
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -11	PTKSDPRCLTRYSSSFVNM	248
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -12	PTKSDPRCLTRYSSSFVNME	249
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -13	PTKSDPRCLTRYSSSFVNMER	250
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -14	TKSDPRCLT	251
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -15	TKSDPRCLTR	252
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -16	TKSDPRCLTRY	253
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -17	TKSDPRCLTRY	254
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -18	TKSDPRCLTRYSS	255
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -19	TKSDPRCLTRYSS	256
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -20	TKSDPRCLTRYSSSF	257
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -21	TKSDPRCLTRYSSSFV	258
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -22	TKSDPRCLTRYSSSFVN	259
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -23	TKSDPRCLTRYSSSFVNM	260
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -24	TKSDPRCLTRYSSSFVNME	261
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -25	TKSDPRCLTRYSSSFVNMER	262
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -26	KSDPRCLTR	263
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -27	KSDPRCLTRY	264
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -28	KSDPRCLTRY	265
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -29	KSDPRCLTRYSS	266
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -30	KSDPRCLTRYSS	267
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -31	KSDPRCLTRYSSSF	268
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -32	KSDPRCLTRYSSSFV	269
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -33	KSDPRCLTRYSSSFVN	270
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -34	KSDPRCLTRYSSSFVNM	271
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -35	KSDPRCLTRYSSSFVNME	272
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -36	KSDPRCLTRYSSSFVNMER	273
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -37	SDPRCLTRY	274
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -38	SDPRCLTRY	275
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -39	SDPRCLTRYSS	276
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -40	SDPRCLTRYSS	277
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -41	SDPRCLTRYSSSF	278
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -42	SDPRCLTRYSSSFV	279
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -43	SDPRCLTRYSSSFVN	280
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -44	SDPRCLTRYSSSFVNM	281
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -45	SDPRCLTRYSSSFVNME	282
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -46	SDPRCLTRYSSSFVNMER	283
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -47	DPRCLTRY	284

[0130]

FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -48	DPRCLTRYYS	285
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -49	DPRCLTRYSS	286
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -50	DPRCLTRYSSF	287
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -51	DPRCLTRYSSFV	288
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -52	DPRCLTRYSSFVN	289
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -53	DPRCLTRYSSFVNM	290
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -54	DPRCLTRYSSFVNME	291
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -55	DPRCLTRYSSFVNMER	292
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -56	PRCLTRYYS	293
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -57	PRCLTRYSS	294
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -58	PRCLTRYSSF	295
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -59	PRCLTRYSSFV	296
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -60	PRCLTRYSSFVN	297
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -61	PRCLTRYSSFVNM	298
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -62	PRCLTRYSSFVNME	299
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -63	PRCLTRYSSFVNMER	300
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -64	RCLTRYSS	301
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -65	RCLTRYSSF	302
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -66	RCLTRYSSFV	303
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -67	RCLTRYSSFVN	304
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -68	RCLTRYSSFVNM	305
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -69	RCLTRYSSFVNME	306
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -70	RCLTRYSSFVNMER	307
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -71	CLTRYSSF	308
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -72	CLTRYSSFV	309
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -73	CLTRYSSFVN	310
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -74	CLTRYSSFVNM	311
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -75	CLTRYSSFVNME	312
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -76	CLTRYSSFVNMER	313
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -77	LTRYSSFV	314
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -78	LTRYSSFVN	315
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -79	LTRYSSFVNM	316
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -80	LTRYSSFVNME	317
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -81	LTRYSSFVNMER	318
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -82	TRYSSFVN	319
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -83	TRYSSFVNM	320
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -84	TRYSSFVNME	321
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -85	TRYSSFVNMER	322
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -86	RYSSFVNM	323
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -87	RYSSFVNME	324
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -88	RYSSFVNMER	325
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -89	YSSFVNME	326
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -90	YSSFVNMER	327
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ -91	YSSFVNMER	328

[0131]

[0132]

E. 인자 VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드

[0133]

한 실시형태에서, 본 발명은 서열 $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 를 갖는 폴리펩타이드를 제공하되, 상기 식 중, P는 서열: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT(서열번호 344)을 갖는 인자 VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, R^2 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고, 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다.

[0134]

한 실시형태에서, P는 서열: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT(서열번호 344)을 갖는 인자 VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT(서열번호 344)을 갖는 인자 VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 329 내지 464로부터 선택된

서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 329 내지 464로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 329 내지 464로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 329 내지 464로부터 선택된 아미노산 서열이다. 일부 실시형태에서, x와 y는 둘 다 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x는 1일 수 있고, y는 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x는 0일 수 있고, y는 1일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, x와 y는 둘 다 1일 수 있다.

[0135] 한 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 70개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 60개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 20개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 5개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 또 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0136] 한 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 150개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 100개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 50개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 또는 180개의 아미노산으로 이루어진다.

표 6

대표적인 FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드

펩타이드	서열	서열번호
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -1	QANRSPLPI	329
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -2	QANRSPLPIA	330
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -3	QANRSPLPIAK	331
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -4	QANRSPLPIAKV	332
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -5	QANRSPLPIAKVS	333
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -6	QANRSPLPIAKVSS	334
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -7	QANRSPLPIAKVSSF	335
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -8	QANRSPLPIAKVSSFP	336
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -9	QANRSPLPIAKVSSFPS	337
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -10	QANRSPLPIAKVSSFPSI	338
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -11	QANRSPLPIAKVSSFPSIR	339
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -12	QANRSPLPIAKVSSFPSIRP	340
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -13	QANRSPLPIAKVSSFPSIRPI	341
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -14	QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIY	342
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -15	QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYL	343
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -16	QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT	344
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -17	ANRSPLPIA	345
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -18	ANRSPLPIAK	346
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -19	ANRSPLPIAKV	347
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -20	ANRSPLPIAKVS	348
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -21	ANRSPLPIAKVSS	349
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -22	ANRSPLPIAKVSSF	350
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -23	ANRSPLPIAKVSSFP	351
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -24	ANRSPLPIAKVSSFPS	352
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -25	ANRSPLPIAKVSSFPSI	353
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -26	ANRSPLPIAKVSSFPSIR	354
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -27	ANRSPLPIAKVSSFPSIRP	355
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -28	ANRSPLPIAKVSSFPSIRPI	356
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -29	ANRSPLPIAKVSSFPSIRPIY	357

[0137]

FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -30	ANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYL	358
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -31	ANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT	359
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -32	NRSPLPIAK	360
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -33	NRSPLPIAKV	361
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -34	NRSPLPIAKVS	362
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -35	NRSPLPIAKVSS	363
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -36	NRSPLPIAKVSSF	364
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -37	NRSPLPIAKVSSFP	365
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -38	NRSPLPIAKVSSFPS	366
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -39	NRSPLPIAKVSSFPSI	367
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -40	NRSPLPIAKVSSFPSIR	368
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -41	NRSPLPIAKVSSFPSIRP	369
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -42	NRSPLPIAKVSSFPSIRPI	370
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -43	NRSPLPIAKVSSFPSIRPIY	371
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -44	NRSPLPIAKVSSFPSIRPIYL	372
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -45	NRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT	373
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -46	RSPLPIAKV	374
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -47	RSPLPIAKVS	375
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -48	RSPLPIAKVSS	376
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -49	RSPLPIAKVSSF	377
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -50	RSPLPIAKVSSFP	378
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -51	RSPLPIAKVSSFPS	379
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -52	RSPLPIAKVSSFPSI	380
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -53	RSPLPIAKVSSFPSIR	381
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -54	RSPLPIAKVSSFPSIRP	382
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -55	RSPLPIAKVSSFPSIRPI	383
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -56	RSPLPIAKVSSFPSIRPIY	384
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -57	RSPLPIAKVSSFPSIRPIYL	385
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -58	RSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT	386
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -59	SPLPIAKVS	387
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -60	SPLPIAKVSS	388
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -61	SPLPIAKVSSF	389
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -62	SPLPIAKVSSFP	390
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -63	SPLPIAKVSSFPS	391
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -64	SPLPIAKVSSFPSI	392
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -65	SPLPIAKVSSFPSIR	393
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -66	SPLPIAKVSSFPSIRP	394
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -67	SPLPIAKVSSFPSIRPI	395
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -68	SPLPIAKVSSFPSIRPIY	396
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -69	SPLPIAKVSSFPSIRPIYL	397
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -70	SPLPIAKVSSFPSIRPIYLT	398
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -71	PLPIAKVSS	399
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -72	PLPIAKVSSF	400
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -73	PLPIAKVSSFP	401
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -74	PLPIAKVSSFPS	402
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -75	PLPIAKVSSFPSI	403
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -76	PLPIAKVSSFPSIR	404
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -77	PLPIAKVSSFPSIRP	405
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -78	PLPIAKVSSFPSIRPI	406
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -79	PLPIAKVSSFPSIRPIY	407

[0138]

FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -80	PLPIAKVSSFPSIRPIYL	408
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -81	PLPIAKVSSFPSIRPIYLT	409
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -82	LPIAKVSSF	410
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -83	LPIAKVSSFP	411
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -84	LPIAKVSSFPS	412
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -85	LPIAKVSSFPSI	413
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -86	LPIAKVSSFPSIR	414
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -87	LPIAKVSSFPSIRP	415
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -88	LPIAKVSSFPSIRPI	416
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -89	LPIAKVSSFPSIRPIY	417
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -90	LPIAKVSSFPSIRPIYL	418
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -91	LPIAKVSSFPSIRPIYLT	419
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -92	PIAKVSSFP	420
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -93	PIAKVSSFPS	421
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -94	PIAKVSSFPSI	422
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -95	PIAKVSSFPSIR	423
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -96	PIAKVSSFPSIRP	424
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -97	PIAKVSSFPSIRPI	425
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -98	PIAKVSSFPSIRPIY	426
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -99	PIAKVSSFPSIRPIYL	427
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -100	PIAKVSSFPSIRPIYLT	428
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -101	IAKVSSFPS	429
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -102	IAKVSSFPSI	430
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -103	IAKVSSFPSIR	431
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -104	IAKVSSFPSIRP	432
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -105	IAKVSSFPSIRPI	433
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -106	IAKVSSFPSIRPIY	434
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -107	IAKVSSFPSIRPIYL	435
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -108	IAKVSSFPSIRPIYLT	436
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -109	AKVSSFPSI	437
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -110	AKVSSFPSIR	438
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -111	AKVSSFPSIRP	439
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -112	AKVSSFPSIRPI	440
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -113	AKVSSFPSIRPIY	441
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -114	AKVSSFPSIRPIYL	442
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -115	AKVSSFPSIRPIYLT	443
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -116	KVSSFPSIR	444
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -117	KVSSFPSIRP	445
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -118	KVSSFPSIRPI	446
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -119	KVSSFPSIRPIY	447
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -120	KVSSFPSIRPIYL	448
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -121	KVSSFPSIRPIYLT	449
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -122	VSSFPSIRP	450
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -123	VSSFPSIRPI	451
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -124	VSSFPSIRPIY	452
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -125	VSSFPSIRPIYL	453
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -126	VSSFPSIRPIYLT	454
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -127	SSFPSIRPI	455
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -128	SSFPSIRPIY	456
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -129	SSFPSIRPIYL	457

[0139]

FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -130	SSFPSIRPIYLT	458
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -131	SFPSIRPIY	459
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -132	SFPSIRPIYL	460
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -133	SFPSIRPIYLT	461
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -134	FPSIRPIYL	462
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -135	FPSIRPIYLT	463
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ -136	PSIRPIYLT	464

[0140]

[0141] F. 인자 VIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ 펩타이드

[0142] 한 실시형태에서, 본 발명은 서열 (R¹)_x-P-(R²)_y를 갖는 폴리펩타이드를 제공하되, 상기 식 중, P는 서열: EVEDNIMVTRFNQASRPYSFY(서열번호 477)을 갖는 인자 VIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서

열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, R^2 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고, 각각의 x 및 y 는 독립적으로 0 또는 1이다. 한 실시형태에서, P는 서열: EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY(서열번호 477)을 갖는 인자 VIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.

[0143] 한 실시형태에서, P는 서열: EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY(서열번호 477)을 갖는 인자 VIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 465 내지 555로부터 선택된 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 465 내지 555로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 465 내지 555로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 465 내지 555로부터 선택된 아미노산 서열이다. 일부 실시형태에서, x 와 y 는 둘 다 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x 는 1일 수 있고, y 는 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x 는 0일 수 있고, y 는 1일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, x 와 y 는 둘 다 1일 수 있다.

[0144] 한 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 70개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 60개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 20개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 5개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 또 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0145] 한 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 150개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 100개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 50개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 또는 180개의 아미노산으로 이루어진다.

표 7

대표적인 FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ 펩타이드

펩타이드	서열	서열번호
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -1	EVEDNIMVT	465
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -2	EVEDNIMVTF	466
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -3	EVEDNIMVTFR	467
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -4	EVEDNIMVTFRN	468
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -5	EVEDNIMVTFRNQ	469
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -6	EVEDNIMVTFRNQA	470
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -7	EVEDNIMVTFRNQAS	471
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -8	EVEDNIMVTFRNQASR	472
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -9	EVEDNIMVTFRNQASRP	473
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -10	EVEDNIMVTFRNQASRPY	474
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -11	EVEDNIMVTFRNQASRPYS	475
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -12	EVEDNIMVTFRNQASRPYSF	476
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -13	EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY	477
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -14	VEDNIMVTF	478
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -15	VEDNIMVTFR	479

[0146]

FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -16	VEDNIMVTFRN	480
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -17	VEDNIMVTFRNQ	481
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -18	VEDNIMVTFRNQA	482
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -19	VEDNIMVTFRNQAS	483
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -20	VEDNIMVTFRNQASR	484
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -21	VEDNIMVTFRNQASRP	485
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -22	VEDNIMVTFRNQASRPY	486
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -23	VEDNIMVTFRNQASRPYS	487
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -24	VEDNIMVTFRNQASRPYSF	488
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -25	VEDNIMVTFRNQASRPYSFY	489
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -26	EDNIMVTFR	490
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -27	EDNIMVTFRN	491
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -28	EDNIMVTFRNQ	492
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -29	EDNIMVTFRNQA	493
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -30	EDNIMVTFRNQAS	494
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -31	EDNIMVTFRNQASR	495
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -32	EDNIMVTFRNQASRP	496
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -33	EDNIMVTFRNQASRPY	497
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -34	EDNIMVTFRNQASRPYS	498
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -35	EDNIMVTFRNQASRPYSF	499
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -36	EDNIMVTFRNQASRPYSFY	500
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -37	DNIMVTFRN	501
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -38	DNIMVTFRNQ	502
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -39	DNIMVTFRNQA	503
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -40	DNIMVTFRNQAS	504
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -41	DNIMVTFRNQASR	505
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -42	DNIMVTFRNQASRP	506
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -43	DNIMVTFRNQASRPY	507
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -44	DNIMVTFRNQASRPYS	508
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -45	DNIMVTFRNQASRPYSF	509
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -46	DNIMVTFRNQASRPYSFY	510
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -47	NIMVTFRNQ	511
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -48	NIMVTFRNQA	512
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -49	NIMVTFRNQAS	513
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -50	NIMVTFRNQASR	514
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -51	NIMVTFRNQASRP	515
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -52	NIMVTFRNQASRPY	516
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -53	NIMVTFRNQASRPYS	517
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -54	NIMVTFRNQASRPYSF	518
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -55	NIMVTFRNQASRPYSFY	519
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -56	IMVTFRNQA	520
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -57	IMVTFRNQAS	521
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -58	IMVTFRNQASR	522
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -59	IMVTFRNQASRP	523
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -60	IMVTFRNQASRPY	524
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -61	IMVTFRNQASRPYS	525
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -62	IMVTFRNQASRPYSF	526
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -63	IMVTFRNQASRPYSFY	527
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -64	MVTFRNQAS	528
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -65	MVTFRNQASR	529

[0147]

FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -66	MVTFRNQASRP	530
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -67	MVTFRNQASRPY	531
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -68	MVTFRNQASRPYS	532
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -69	MVTFRNQASRPYSF	533
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -70	MVTFRNQASRPYSFY	534
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -71	VTFRNQASR	535
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -72	VTFRNQASRP	536
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -73	VTFRNQASRPY	537
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -74	VTFRNQASRPYS	538
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -75	VTFRNQASRPYSF	539
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -76	VTFRNQASRPYSFY	540
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -77	TFRNQASRP	541
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -78	TFRNQASRPY	542
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -79	TFRNQASRPYS	543
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -80	TFRNQASRPYSF	544
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -81	TFRNQASRPYSFY	545
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -82	FRNQASRPY	546
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -83	FRNQASRPYS	547
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -84	FRNQASRPYSF	548
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -85	FRNQASRPYSFY	549
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -86	RNQASRPYS	550
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -87	RNQASRPYSF	551
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -88	RNQASRPYSFY	552
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -89	NQASRPYSF	553
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -90	NQASRPYSFY	554
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ -91	QASRPYSFY	555

[0148]

[0149]

G. 인자 VIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ 펩타이드

[0150]

한 실시형태에서, 본 발명은 서열 $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 를 갖는 폴리펩타이드를 제공하되, 상기 식 중, P는 서열: LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG(서열번호 568)를 갖는 인자 VIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, R^2 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고, 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다.

[0151]

한 실시형태에서, P는 서열: LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG(서열번호 568)를 갖는 인자 VIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열: LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG(서열번호 568)을 갖는 인자 VIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 556 내지 646으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 556 내지 646으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 556 내지 646으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 556 내지 646으로부터 선택된 아미노산 서열이다. 일부 실시형태에서, x와 y는 둘 다 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x는 1일 수 있고, y는 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x는 0일 수 있고, y는 1일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, x와 y는 둘 다 1일 수 있다.

[0152]

한 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 70개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 60개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어진

아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 20개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 5개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 또 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0153] 한 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 150개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 100개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 50개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 또는 180개의 아미노산으로 이루어진다.

표 8

대표적인 FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ 펩타이드

펩타이드	서열	서열번호
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -1	LHAGMSTLF	556
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -2	LHAGMSTLFL	557
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -3	LHAGMSTLFLV	558
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -4	LHAGMSTLFLVY	559
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -5	LHAGMSTLFLVYS	560
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -6	LHAGMSTLFLVYSN	561
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -7	LHAGMSTLFLVYSNK	562
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -8	LHAGMSTLFLVYSNKC	563
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -9	LHAGMSTLFLVYSNKCQ	564
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -10	LHAGMSTLFLVYSNKCQT	565
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -11	LHAGMSTLFLVYSNKCQTP	566
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -12	LHAGMSTLFLVYSNKCQTPL	567
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -13	LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG	568
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -14	HAGMSTLFL	569
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -15	HAGMSTLFLV	570
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -16	HAGMSTLFLVY	571
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -17	HAGMSTLFLVYS	572
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -18	HAGMSTLFLVYSN	573
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -19	HAGMSTLFLVYSNK	574
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -20	HAGMSTLFLVYSNKC	575
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -21	HAGMSTLFLVYSNKCQ	576
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -22	HAGMSTLFLVYSNKCQT	577
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -23	HAGMSTLFLVYSNKCQTP	578
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -24	HAGMSTLFLVYSNKCQTPL	579
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -25	HAGMSTLFLVYSNKCQTPLG	580
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -26	AGMSTLFLV	581
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -27	AGMSTLFLVY	582
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -28	AGMSTLFLVYS	583
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -29	AGMSTLFLVYSN	584
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -30	AGMSTLFLVYSNK	585
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -31	AGMSTLFLVYSNKC	586
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -32	AGMSTLFLVYSNKCQ	587
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -33	AGMSTLFLVYSNKCQT	588
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -34	AGMSTLFLVYSNKCQTP	589
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -35	AGMSTLFLVYSNKCQTPL	590
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -36	AGMSTLFLVYSNKCQTPLG	591
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -37	GMSTLFLVY	592
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -38	GMSTLFLVYS	593
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -39	GMSTLFLVYSN	594
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -40	GMSTLFLVYSNK	595
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -41	GMSTLFLVYSNKC	596
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -42	GMSTLFLVYSNKCQ	597
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -43	GMSTLFLVYSNKCQT	598
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -44	GMSTLFLVYSNKCQTP	599
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -45	GMSTLFLVYSNKCQTPL	600
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -46	GMSTLFLVYSNKCQTPLG	601
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -47	MSTLFLVYS	602

[0154]

FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -48	MSTLFLVYSN	603
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -49	MSTLFLVYSNK	604
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -50	MSTLFLVYSNKC	605
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -51	MSTLFLVYSNKCQ	606
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -52	MSTLFLVYSNKCQT	607
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -53	MSTLFLVYSNKCQTP	608
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -54	MSTLFLVYSNKCQTPL	609
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -55	MSTLFLVYSNKCQTPLG	610
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -56	STLFLVYSN	611
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -57	STLFLVYSNK	612
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -58	STLFLVYSNKC	613
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -59	STLFLVYSNKCQ	614
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -60	STLFLVYSNKCQT	615
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -61	STLFLVYSNKCQTP	616
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -62	STLFLVYSNKCQTPL	617
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -63	STLFLVYSNKCQTPLG	618
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -64	TLFLVYSNK	619
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -65	TLFLVYSNKC	620
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -66	TLFLVYSNKCQ	621
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -67	TLFLVYSNKCQT	622
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -68	TLFLVYSNKCQTP	623
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -69	TLFLVYSNKCQTPL	624
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -70	TLFLVYSNKCQTPLG	625
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -71	LFLVYSNKC	626
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -72	LFLVYSNKCQ	627
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -73	LFLVYSNKCQT	628
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -74	LFLVYSNKCQTP	629
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -75	LFLVYSNKCQTPL	630
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -76	LFLVYSNKCQTPLG	631
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -77	FLVYSNKCQ	632
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -78	FLVYSNKCQT	633
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -79	FLVYSNKCQTP	634
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -80	FLVYSNKCQTPL	635
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -81	FLVYSNKCQTPLG	636
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -82	LVYSNKCQT	637
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -83	LVYSNKCQTP	638
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -84	LVYSNKCQTPL	639
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -85	LVYSNKCQTPLG	640
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -86	VYSNKCQTP	641
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -87	VYSNKCQTPL	642
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -88	VYSNKCQTPLG	643
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -89	YSNKCQTPL	644
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -90	YSNKCQTPLG	645
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ -91	SNKCQTPLG	646

[0155]

[0156] H. 인자 VIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ 펩타이드

[0157] 한 실시형태에서, 본 발명은 서열 $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 를 갖는 폴리펩타이드를 제공하되, 상기 식 중, P는 서열: NPPIIARYIRLHPHTHSIRST(서열번호 659)를 갖는 인자 VIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이며, R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고, R^2 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다.

[0158] 한 실시형태에서, P는 서열: NPPIIARYIRLHPHTHSIRST(서열번호 659)를 갖는 인자 VIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열: NPPIIARYIRLHPHTHSIRST(서열번호 659)를 갖는 인자 VIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 647 내지 737로부터

선택된 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 647 내지 737로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 647 내지 737로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 647 내지 737로부터 선택된 아미노산 서열이다. 일부 실시형태에서, x와 y는 둘 다 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x는 1일 수 있고, y는 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x는 0일 수 있고, y는 1일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, x와 y는 둘 다 1일 수 있다.

[0159] 한 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 70개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 60개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 20개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 5개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 또 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0160] 한 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 150개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 100개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 50개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 또는 180개의 아미노산으로 이루어진다.

표 9

대표적인 FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ 펩타이드

펩타이드	서열	서열 번호
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -1	NPPIIARYI	647
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -2	NPPIIARYIR	648
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -3	NPPIIARYIRL	649
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -4	NPPIIARYIRLH	650
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -5	NPPIIARYIRLHP	651
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -6	NPPIIARYIRLHPT	652
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -7	NPPIIARYIRLHPH	653
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -8	NPPIIARYIRLHPHY	654
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -9	NPPIIARYIRLHPHYS	655
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -10	NPPIIARYIRLHPHYSI	656
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -11	NPPIIARYIRLHPHYSIR	657
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -12	NPPIIARYIRLHPHYSIRS	658
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -13	NPPIIARYIRLHPHYSIRST	659
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -14	PPIIARYIR	660
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -15	PPIIARYIRL	661
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -16	PPIIARYIRLH	662
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -17	PPIIARYIRLHP	663
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -18	PPIIARYIRLHPT	664
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -19	PPIIARYIRLHPH	665
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -20	PPIIARYIRLHPHY	666
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -21	PPIIARYIRLHPHYS	667
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -22	PPIIARYIRLHPHYSI	668
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -23	PPIIARYIRLHPHYSIR	669
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -24	PPIIARYIRLHPHYSIRS	670
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -25	PPIIARYIRLHPHYSIRST	671
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -26	PIIARYIRL	672
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -27	PIIARYIRLH	673
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -28	PIIARYIRLHP	674
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -29	PIIARYIRLHPT	675

[0161]

FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -30	PIIARYIRLHPTH	676
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -31	PIIARYIRLHPTHY	677
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -32	PIIARYIRLHPTHYS	678
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -33	PIIARYIRLHPTHYSI	679
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -34	PIIARYIRLHPTHYSIR	680
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -35	PIIARYIRLHPTHYSIRS	681
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -36	PIIARYIRLHPTHYSIRST	682
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -37	IIARYIRLH	683
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -38	IIARYIRLHP	684
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -39	IIARYIRLHPT	685
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -40	IIARYIRLHPTH	686
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -41	IIARYIRLHPTHY	687
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -42	IIARYIRLHPTHYS	688
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -43	IIARYIRLHPTHYSI	689
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -44	IIARYIRLHPTHYSIR	690
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -45	IIARYIRLHPTHYSIRS	691
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -46	IIARYIRLHPTHYSIRST	692
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -47	IARYIRLHP	693
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -48	IARYIRLHPT	694
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -49	IARYIRLHPTH	695
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -50	IARYIRLHPTHY	696
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -51	IARYIRLHPTHYS	697
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -52	IARYIRLHPTHYSI	698
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -53	IARYIRLHPTHYSIR	699
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -54	IARYIRLHPTHYSIRS	700
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -55	IARYIRLHPTHYSIRST	701
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -56	ARYIRLHPT	702
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -57	ARYIRLHPTH	703
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -58	ARYIRLHPTHY	704
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -59	ARYIRLHPTHYS	705
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -60	ARYIRLHPTHYSI	706
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -61	ARYIRLHPTHYSIR	707
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -62	ARYIRLHPTHYSIRS	708
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -63	ARYIRLHPTHYSIRST	709
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -64	RYIRLHPTH	710
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -65	RYIRLHPTHY	711
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -66	RYIRLHPTHYS	712
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -67	RYIRLHPTHYSI	713
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -68	RYIRLHPTHYSIR	714
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -69	RYIRLHPTHYSIRS	715
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -70	RYIRLHPTHYSIRST	716
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -71	YIRLHPTHY	717
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -72	YIRLHPTHYS	718
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -73	YIRLHPTHYSI	719
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -74	YIRLHPTHYSIR	720
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -75	YIRLHPTHYSIRS	721
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -76	YIRLHPTHYSIRST	722
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -77	IRLHPTHYS	723
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -78	IRLHPTHYSI	724
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -79	IRLHPTHYSIR	725

[0162]

FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -80	IRLHPTHYSIRS	726
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -81	IRLHPTHYSIRST	727
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -82	RLHPTHYSI	728
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -83	RLHPTHYSIR	729
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -84	RLHPTHYSIRS	730
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -85	RLHPTHYSIRST	731
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -86	LHPTHYSIR	732
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -87	LHPTHYSIRS	733
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -88	LHPTHYSIRST	734
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -89	HPTHYSIRS	735
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -90	HPTHYSIRST	736
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ -91	PTHYSIRST	737

[0163]

[0164] I. 인자 VIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드

[0165] 한 실시형태에서, 본 발명은 서열 $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 를 갖는 폴리펩타이드를 제공하되, 상기 식 중, P는 서열: TVVITLKNMASHPVSLHAVGV(서열번호 740)을 갖는 인자 VIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, R^2 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고, 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다.

[0166] 한 실시형태에서, P는 서열: TVVITLKNMASHPVSLHAVGV(서열번호 740)를 갖는 인자 VIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산에 대해 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열: TVVITLKNMASHPVSLHAVGV(서열번호 740)를 갖는 인자 VIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산에 대해 적어도 95% 동일성을 갖는 아미노산 서열이다.

[0167] 본 발명의 내용에서, FVIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드는 또한 FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹ 펩타이드를 포함한다. 따라서, 한 실시형태에서, P는 서열번호 1 내지 55 및 738 내지 773으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 가지는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 1 내지 55 및 738 내지 773으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 90% 동일성을 가지는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 1 내지 55 및 738 내지 773으로부터 선택된 서열에 대해 적어도 95% 동일성을 가지는 아미노산 서열이다. 한 실시형태에서, P는 서열번호 1 내지 55 및 738 내지 773으로부터 선택된 아미노산 서열이다. 일부 실시형태에서, x와 y는 둘 다 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x는 1일 수 있고, y는 0일 수 있다. 다른 실시형태에서, x는 0일 수 있고, y는 1일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, x와 y는 둘 다 1일 수 있다.

[0168] 한 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 70개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 60개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 20개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 5개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 또 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0169] 한 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 150개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 100개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 50개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 또는 180개의 아미노산으로 이루어진다.

표 10

대표적인 FVIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드

펩타이드	서열	서열번호
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -738	TVVITLKNMASHPVSLHAV	738
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -739	TVVITLKNMASHPVSLHAVG	739
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -740	TVVITLKNMASHPVSLHAVGV	740
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -741	VVITLKNMASHPVSLHAV	741
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -742	VVITLKNMASHPVSLHAVG	742
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -743	VVITLKNMASHPVSLHAVGV	743
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -744	VITLKNMASHPVSLHAV	744
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -745	VITLKNMASHPVSLHAVG	745
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -746	VITLKNMASHPVSLHAVGV	746
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -747	ITLKNMASHPVSLHAV	747
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -748	ITLKNMASHPVSLHAVG	748
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -749	ITLKNMASHPVSLHAVGV	749
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -750	TLKNMASHPVSLHAV	750
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -751	TLKNMASHPVSLHAVG	751
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -752	TLKNMASHPVSLHAVGV	752
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -753	LKNMASHPVSLHAV	753
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -754	LKNMASHPVSLHAVG	754
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -755	LKNMASHPVSLHAVGV	755
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -756	KNMASHPVSLHAV	756
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -757	KNMASHPVSLHAVG	757
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -758	KNMASHPVSLHAVGV	758
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -759	NMASHPVSLHAV	759
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -760	NMASHPVSLHAVG	760
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -761	NMASHPVSLHAVGV	761
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -762	MASHPVSLHAV	762
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -763	MASHPVSLHAVG	763
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -764	MASHPVSLHAVGV	764
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -765	ASHPVSLHAV	765
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -766	ASHPVSLHAVG	766
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -767	ASHPVSLHAVGV	767
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -768	SHPVSLHAV	768
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -769	SHPVSLHAVG	769
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -770	SHPVSLHAVGV	770
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -771	HPVSLHAVG	771
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -772	HPVSLHAVGV	772
FVIII ¹⁰²⁻¹²² -773	PVSLHAVGV	773

[0170]

[0171]

IV. FVIII 펩타이드의 생성방법

[0172]

다른 양태에서, 본 발명은 추가로 FVIII 펩타이드의 생성 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 FVIII 펩타이드는 당업계에 일반적으로 공지된 고체상(예를 들어, Fmoc 또는 *t*-Boc) 또는 액체상 합성 기법을 사용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Chan & White, Eds., Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach (Oxford University Press, 2000); Benoiton, Chemistry of Peptide Synthesis (CRC Press, 2005); Howl, Peptide Synthesis and Applications (Humana Press, 2010)]을 참조한다.

[0173]

한 실시형태에서, 본 발명은 a) 고체상 또는 액체상 합성 기법을 사용하여 펩타이드를 합성하는 단계를 포함하는 FVIII 펩타이드의 제조 방법을 포함하며, FVIII 펩타이드는 서열: (R¹)_x-P-(R²)_y를 가지되, 상기 식 중, P는 서열번호 68, 344 및 740으로부터 선택된 서열의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R¹은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; R²는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고; 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다. 한 실시형태에서, R¹은 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고, R²는 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 특정 실시형태에서, 펩타이드는 인간 FVIII 단백질의 전체 B-도메인을 다룰 수 있다.

[0174] 한 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 70개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 60개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 20개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 또 다른 실시형태에서, 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0175] 다른 실시형태에서, 펩타이드는 재조합 기법을 사용하여 생성될 수 있다. 한 실시형태에서, 본 발명은 하기의 a) FVIII 펩타이드를 암호화하는 벡터를 포함하는 세포 배양물을 제공하는 단계를 포함하는 FVIII 펩타이드의 제조 방법을 포함하며, FVIII 펩타이드는 서열: $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 를 가지되, 상기 식 중, P는 서열번호 68, 344 및 740으로부터 선택된 서열의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R1은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; R2는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고; 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다. 한 실시형태에서, R^1 은 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고, R^2 는 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 특정 실시형태에서, 펩타이드는 인간 FVIII 단백질의 전체 B-도메인을 다룰 수 있다.

[0176] 한 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 70개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 60개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 20개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 5개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 또 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0177] 한 실시형태에서, 본 발명은 a) FVIII 펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포의 배양물을 제공하는 단계, 및 b) 세포 배양물에서 펩타이드를 발현시키는 단계를 포함하는 FVIII 펩타이드의 제조방법을 제공하되, 펩타이드는 서열: $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 를 가지되, 상기 식 중, P는 서열번호 10, 68, 159, 250, 344, 477, 568, 659 및 740으로부터 선택된 서열의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖

는 아미노산 서열이며, R1은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고; R2는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다.

[0178] 한 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 70개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 60개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 20개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 5개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 또 다른 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0179] FVIII 펩타이드의 생성을 위한 방법의 한 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 150개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 100개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 50개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 또는 180개의 아미노산으로 이루어진다.

[0180] 본 발명의 FVIII 펩타이드는 적합한 원핵 또는 진핵 숙주 시스템에서 발현에 의해 생성될 수 있다. 진핵 세포의 예는, 제한 없이, 포유류 세포, 예컨대 CHO, COS, HEK 293, BHK, SK-Hep 및 HepG2; 곤충 세포, 예를 들어 SF9 세포, SF21 세포, S2 세포 및 하이 파이프(High Five) 세포; 및 효모 세포, 예를 들어 사카로마이세스(*Saccharomyces*) 또는 쉬조사카로마이세스(*Schizosaccharomyces*) 세포를 포함한다. 한 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 박테리아 세포, 효모 세포, 곤충 세포, 조류 세포, 포유류 세포 등에서 발현될 수 있다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 인간 세포주, 햄스터 세포주 또는 무린 세포주에서 발현될 수 있다. 하나의 특정 실시형태에서, 세포주는 CHO, BHK 또는 HEK 세포주이다.

[0181] 매우 다양한 벡터가 FVIII 펩타이드의 발현을 위해 사용될 수 있고, 진핵 및 원핵 발현 벡터로부터 선택될 수 있다. 벡터는 본 명세서에 개시된 FVIII 펩타이드 중 적어도 하나의 발현에 필요한 뉴클레오타이드 서열을 포함할 것이다. 원핵세포 발현에 대한 벡터의 예는 pRSET, pET, pBAD 등과 같은 플라스미드를 포함하되, 원핵세포 발현 벡터에 사용된 프로모터는 lac, trc, trp, recA, araBAD 등을 포함한다. 진핵세포 발현을 위한 벡터의 예는 (i) 효모에서 발현에 대해, AOX1, GAP, GAL1, AUG1 등과 같은 프로모터를 사용하는 pAO, pPIC, pYES, pMET와 같은 벡터; (ii) 곤충 세포에서 발현에 대해, PH, p10, MT, Ac5, OpIE2, gp64, polh 등과 같은 프로모터를 사용하여 pMT, pAc5, pIB, pMIB, pBAC와 같은 벡터, 및 (iii) 포유류 세포에서 발현에 대해, CMV, SV40, EF-1, UbC, RSV, ADV, BPV 및 β -액틴과 같은 프로모터를 사용하는, pSVL, pCMV, pRc/RSV, pcDNA3, pBPV 등과 같은 벡터, 및 백시니아 바이러스, 아데노-연관 바이러스, 포진 바이러스, 레트로바이러스 등과 같은 바이러스 시스템으로부터 유래된 벡터를 포함한다.

[0182] 본 발명의 일부 실시형태에서, FVIII 펩타이드를 생성하기 위한 핵산 서열은 단백질의 제어된 발현에 적합한 다른 서열, 예컨대 프로모터 서열, 인핸서, TATA 박스, 전사 개시 부위, 폴리링커, 제한부위, 폴리-A-서열, 단백

질 처리 서열, 선택 마커 등을 추가로 포함하며, 이들은 당업자에게 일반적으로 공지되어 있다.

[0183] FVIII 펩타이드를 생성하는 세포에 대해 사용되는 배양 배지는 당업계에 잘 공지된 적합한 기본 배지, 예를 들어, DMEM, 함스 F12(Ham's F12), 배지 199(Medium 199), 맥코이(McCoy) 또는 RPMI에 기반할 수 있다. 기본 배지는 아미노산, 비타민, 유기 및 무기염 및 탄소화물 공급원을 포함하는 다수의 성분을 포함할 수 있다. 각 성분은 세포 배양을 지탱하는 양으로 존재할 수 있으며, 이러한 양은 당업자에게 일반적으로 공지되어 있다. 배지는 완충 물질, 예를 들어 탄산수소나트륨, 항산화제, 기계적 응력에 대응하는 안정제 또는 프로테아제 억제제와 같은 보조 물질을 포함할 수 있다. 필요하다면, 비-이온성 계면활성제, 예컨대 공중합체 및/또는 폴리에틸렌 글라이콜과 폴리프로필렌 글라이콜의 혼합물이 첨가될 수 있다.

[0184] 일부 실시형태에서, 배양 배지는 외인성으로 첨가된 단백질이 없다. "단백질이 없는" 및 관련된 용어는 성장하는 동안 단백질이 자연적으로 없어지는 배양물 내 세포에 대해 또는 배양물 내 세포 이외의 외인성 공급원으로부터 유래된 단백질을 지칭한다. 다른 실시형태에서, 배양배지는 폴리펩타이드가 없다. 다른 실시형태에서, 배양 배지는 혈청이 없다. 다른 실시형태에서 배양 배지는 동물 단백질이 없다. 다른 실시형태에서 배양 배지는 동물 성분이 없다. 다른 실시형태에서, 배양 배지는 단백질, 예를 들어, 우태아혈청과 같은 혈청으로부터의 동물 단백질을 함유한다. 다른 실시형태에서, 배양물은 외인성으로 첨가된 재조합 단백질을 가진다. 다른 실시형태에서, 단백질은 증명된 병원체가 없는 동물로부터 유래된다.

[0185] 동물 단백질이 없고, 화학적으로 한정된 배양 배지의 제조방법은 당업계, 예를 들어 미국 특허 2008/0009040호 및 미국 특허 2007/0212770호에서 공지되며, 이는 둘 다 모든 목적을 위해 본 명세서에 포함된다. 한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법에서 사용되는 배양 배지는 단백질이 없거나 또는 올리고펩타이드가 없는 배지이다. 특정 실시형태에서, 배양배지는 화학적으로 한정될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 "화학적으로 한정된"은, 배지가 예를 들어 동물 성분, 기관, 선, 식물 또는 효모와 같은 임의의 한정되지 않은 보충물을 포함하지 않는다는 것을 의미한다. 따라서, 화학적으로 한정된 배지의 각 성분은 정확하게 정해진다.

[0186] 특정 실시형태에서, 본 발명의 방법은, 예를 들어 배치(batch)-방식, 반-배치 방식, 유가식 배치 방식 또는 연속적 방식으로 작동되는 세포-배양 시스템의 사용을 포함할 수 있다. 배치 배양물은 세포 집종물이 탱크 또는 발효기에서 최대 밀도로 배양되고, 배치로서 채취되며 처리되는 대규모 세포 배양물일 수 있다. 유가식 배치 배양물은 신선한 영양분(예를 들어 성장-제한 물질) 또는 첨가물(예를 들어 생성물에 대한 전구체) 중 하나와 함께 공급된 배치 배양물일 수 있다. 유가식-배치 배양물은 신선한 영양분(예를 들어, 성장-제한 물질) 또는 첨가물(예를 들어, 생성물에 대한 전구체) 중 하나와 함께 공급된 배치 배양물일 수 있다. 연속적 배양물은 신선한 배지의 유입에 의해 영양분과 함께 연속적으로 공급된 현탁 배양물일 수 있되, 배양물 용적은 보통 일정하다. 유사하게, 연속적 발효는 세포 또는 미생물 유기체가 생물반응기로부터 세포 현탁액의 제거에 의해 정확하게 균형 잡히는 신선한 배지의 연속적 첨가에 의한 기하급수적 성장단계로 배양물에서 유지되는 과정을 지칭한다. 더 나아가, 교반-탱크 반응기 시스템은 현탁액, 관류, 물질환경조절장치(chemostatic) 및/또는 마이크로담체 배양물에 대해 사용될 수 있다. 일반적으로, 교반-탱크 반응기 시스템은 러쉬튼(Rushton), 수중날개(hydrofoil), 경사 블레이드 또는 마린(marine)과 같은 교반기 중 어떤 형태와 함께 임의의 통상적인 교반-탱크 반응기로서 작동될 수 있다.

[0187] 특정 실시형태에서, 본 발명의 세포 배양 방법은 마이크로담체의 사용을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 실시형태의 고용적-특이적 배양물 표면적을 제공하기에 적합한 조건 하에서 거대 생물반응기 내에서 수행되어 세포-배양물은 높은 세포 밀도 및 단백질 발현을 달성할 수 있다. 이러한 성장 조건을 제공하기 위한 한 수단은 교반 탱크 생물반응기 내 세포 배양물에 대해 마이크로담체를 사용하는 것이다. 마이크로담체 상에서 세포성장의 개념은 반 베즐(van Wezel)(van Wezel, A.L., *Nature* 216:64-5 (1967))에 의해 처음으로 기재되었으며, 이는 성장 배지에서 현탁된 작은 고체 입자의 표면 상에 세포를 부착시킨다. 이 방법은 고표면-대-용적 비를 제공하며, 따라서 영양분 이용을 효율적으로 하게 한다. 더 나아가, 진행 세포주에서 분비된 단백질의 발현에 대해, 증가된 표면-대-용적비는 더 높은 분비 수준을 허용하고, 따라서 배양물의 상청액에서 더 높은 단백질 수율을 허용한다. 최종적으로, 이들 방법은 진행 세포 발현 배양물을 용이하게 정률증가시킨다.

[0188] FVIII 펩타이드를 발현시키는 세포는 세포 배양물 성장 동안 구형 또는 다공성 마이크로담체에 결합될 수 있다. 마이크로담체는 텍스트란, 콜라겐, 플라스틱, 젤라틴 및 셀룰로스 및 기타에 기반한 마이크로담체의 군으로부터 선택된 마이크로담체일 수 있다. 또한 그것들이 최종 발효기 바이오매스에 도달되었을 때 및 다공성 마이크로담체 상에서 발현된 단백질의 생성 전 또는 그 반대로 구형 마이크로담체 및 계대배양(subculture) 상의 바이오매스에 대해 세포를 성장시키는 것이 가능하다. 적합한 구형 마이크로담체는 Cytodex(상표명) 1, Cytodex(상표명)

2 및 Cytodex(상표명) 3(GE Healthcare)와 같은 평활 표면 마이크로담체 및 Cytopore(상표명) 1, Cytopore(상표명) 2, Cytoline(상표명) 1 및 Cytoline(상표명) 2(GE Healthcare)와 같은 거대다공성 마이크로담체를 포함할 수 있다.

[0189] 당업자라면 상기 기재한 합성 및/또는 제조합 방법에 의해 생성된 FVIII 펩타이드가 천연 및/또는 비-천연 아미노산, 예를 들어 아미노산 유사체 및/또는 아미노산 모방체를 포함할 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0190] **V. 면역 관용을 유도하기 위한 인자 FVIII 펩타이드 조성물**

[0191] 다른 양태에서, 본 명세서에 기재된 FVIII 펩타이드는 약제학적 조성물에 포함될 수 있다. 한 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같은 인자 VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 펩타이드, 인자 VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드 또는 인자 VIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0192] 한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 인자 VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶을 포함한다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ 펩타이드, FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ 펩타이드, FVIII⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ 펩타이드, FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ 펩타이드, FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ 펩타이드, FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹ 펩타이드, FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드, FVIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드 또는 제2 FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 펩타이드를 추가로 포함한다.

[0193] [다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 인자 VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드를 포함한다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ 펩타이드, FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ 펩타이드, FVIII⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ 펩타이드, FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ 펩타이드, FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ 펩타이드, FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹ 펩타이드, FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 펩타이드, FVIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드 또는 제2 FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드를 추가로 포함한다.

[0194] 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 인자 VIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드를 포함한다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ 펩타이드, FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ 펩타이드, FVIII⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ 펩타이드, FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ 펩타이드, FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ 펩타이드, FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹ 펩타이드, FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 펩타이드, FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드 또는 제2 FVIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드를 추가로 포함한다.

[0195] 구체적 실시형태에서, 본 발명은 서열: (R¹)_x-P-(R²)_y를 갖는 펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하되, 상기 식 중, P는 서열번호 68, 344 및 740으로부터 선택된 서열의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R¹은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; R²는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고; 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다. 한 실시형태에서, R¹은 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, R²는 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0196] 한 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 70개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 60개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 20개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 5개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 또 다른 실시형태에서, R¹ 및 R²는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 2, 3, 4, 5, 6,

7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0197] 한 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 150개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 100개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 50개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 또는 180개의 아미노산으로 이루어진다.

[0198] 구체적 실시형태에서, 약제학적 조성물은 제2 폴리펩타이드를 추가로 포함하되, 제2 폴리펩타이드는 서열: $(R^1)_x-P-(R^2)_y$ 를 가지며, 상기 식 중, P는 서열번호 10, 68, 159, 250, 344, 477, 568, 659 및 740으로부터 선택된 서열의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; R^2 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고; 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다. 한 실시형태에서, R^1 은 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고, R^2 는 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0199] 한 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 70개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 60개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 20개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 5개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 또 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0200] 한 실시형태에서, 제2 FVIII 펩타이드는 9 내지 150개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 제2 FVIII 펩타이드는 9 내지 100개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 제2 FVIII 펩타이드는 9 내지 50개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, 제2 FVIII 펩타이드는 9 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, 제2 FVIII 펩타이드는 9 내지 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 또는 180개의 아미노산으로 이루어진다.

[0201] A. 투여

- [0202] 인간 또는 시험 동물에 대해 조성물을 투여하기 위하여, 한 양태에서, 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 어구 "약제학적으로" 또는 "약리학적으로"는 안정하고, 응집 및 절단 생성물과 같이 단백질 또는 펩타이드 분해를 억제하며, 추가로 이하에 기재하는 바와 같이 잘-공지된 당업계의 경로를 사용하여 투여될 때 알레르기 또는 다른 부작용을 생성하지 않는 허용가능한 분자 독립체 및 조성물을 지칭한다. "약제학적으로 허용가능한 담체"는 임의의 및 모든 임상적으로 유용한 용매, 분산 매질, 코팅제, 항박테리아제 및 항진균제, 등장제 및 흡착 지연제 등을 포함한다.
- [0203] 약제학적 조성물은 경구로, 국소적으로, 경피적으로, 비경구로, 흡입 스프레이, 질, 직장 또는 두개내 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 비경구는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 낭내 주사 또는 인퓨전 기법을 포함한다. 정맥내, 피내, 근육내, 유방내, 복강내, 척추강내, 안구후부, 폐내 주사 또는 특정 자리에 수술적 이식에 의한 투여가 마찬가지로 고려된다. 일반적으로, 조성물은 본질적으로 피로젠(pyrogen)뿐만 아니라 수용인에게 해로울 수 있는 다른 불순물이 없다.
- [0204] 투약량 및 투여빈도는, 예를 들어 환자 혈우병의 중증도 및/또는 면역 관용이 더 많은 또는 더 적은 용량을 사용하여 효과적으로 유도되는지 여부를 포함하여 당업자에 의해 일반적으로 인식되는 다양한 인자에 의존할 것이다. 전형적인 1일 용량은 약 0.01 내지 100mg/kg의 범위에 있을 수 있다. 더 높은 매주의 용량이 적절할 수 있고/있거나 잘 관용될 수 있지만, 1주당 0.07 내지 700mg FVIII 펩타이드 범위의 용량이 효과적일 수 있고, 잘 관용될 수 있다. 적절한 용량을 정하는 것에서 인자를 결정하는 원칙은 특정 내용에서 치료적으로 효과적으로 되는데 필요한 특정 FVIII 펩타이드의 양이다. 더 긴 지속적 면역 관용을 달성하기 위하여 반복된 투여가 필요할 수 있다. 조성물의 1회 또는 다회 투여는 치료하는 의사에 의해 선택된 용량 수준 및 패턴에 의해 수행될 수 있다.
- [0205] 한 양태에서, 본 발명의 조성물은 볼루스에 의해 투여될 수 있다. 다른 예로서, FVIII 펩타이드는 1회 용량으로서 투여될 수 있다. 당업자라면 양호한 의학적 실험 및 개개의 환자의 임상적 상태에 의해 결정되는 유효 투약량 및 투여 섭생을 용이하게 최적화할 것이다. 투약 빈도는 투여 경로에 의존한다. 최적의 약제학적 조성물은 투여 경로 및 원하는 투약량에 의존하여 당업자에 의해 결정된다. 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Remington the Science and Practice of Pharmacy), 21st Ed. (2005, Lippincott Williams & Wilkins)]을 참조하며, 이것의 개시는 본 명세서에 참조로서 포함된다. 이러한 조성물은 투여되는 작용제(agent)의 생리적 상태, 안정성, 생체내 방출률 및 생체내 클리어런스(clearance)률에 영향을 미친다. 투여 경로에 의존하여, 적합한 용량은 체중, 체표면적 또는 기관 크기에 따라 계산된다. 적합한 투약량은 적절한 용량-반응 데이터와 함께 혈액 수준 투약량을 결정하기 위한 확립된 분석의 사용을 통해 확인될 수 있다. 최종 투약량 섭생은 약물의 작용을 변형시키는 다양한 인자, 예를 들어 약물의 특이적 활성, 손상의 중증도 및 환자의 반응, 환자의 연령, 상태, 체중, 성별 및 식이요법, 임의의 감염의 중증도, 투여 시간 및 다른 임상적 인자를 고려하여 담당의사에 의해 결정된다.
- [0206] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 FVIII 펩타이드를 포함하는 조성물은 투여 전 동결건조된다. 동결건조는 당업계에서 흔한 기법을 사용하여 수행되며, 예를 들어 문헌[Tang *et al.*, *Pharm Res.* 21:191-200, (2004) 및 Chang *et al.*, *Pharm Res.* 13:243-9 (1996)]에 기재된 바와 같이 개발된 조성물에 대해 최적화되어야 한다. 약제학적 조성물의 제조 방법은 다음의 단계 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 동결건조 전 혼합물에 안정화제를 첨가하는 단계, 동결건조 전 혼합물에 증량제(bulking agent), 삼투 조절제 및 계면활성제로부터 선택된 적어도 하나의 작용제를 첨가하는 단계. 한 양태에서, 동결건조된 조제물은 하나 이상의 완충제, 증량제 및 안정제이다. 이 양태에서, 동결건조 단계 동안 또는 재구성 동안 응집이 문제가 되는 경우 계면활성제의 이용성은 평가되고 선택된다. 적절한 완충제가 포함되어 동결건조 동안 pH의 안정한 구역 내에서 조제물을 유지한다.
- [0207] 항박테리아제의 희석 용액이 때때로 비경구 투여를 위한 약제의 생성에서 사용되지만, 동결건조 물질에 대한 표준 재구성 실험은 순수(pure water) 또는 멸균 주사용 수(water for injection, WFI)의 용적을 다시 첨가하는 것이다(전형적으로 동결건조 동안 제거된 용적과 동일). 따라서, 동결건조된 FVIII 펩타이드 조성물에 희석물을 첨가하는 단계를 포함하는, 재구성된 FVIII 펩타이드 조성물의 제조를 위한 방법이 제공된다.
- [0208] 일부 실시형태에서, 동결건조된 물질은 수용액으로서 재구성될 수 있다. 다수의 수성 담체, 예를 들어 멸균 주사용 수, 다회 투약 사용을 위해 보존제가 있는 물, 또는 적절한 양의 계면활성제가 있는 물(예를 들어, 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 화합물을 함유하는 수성 현탁액). 다양한 양태에서, 이러한 부형제는 현탁제, 예를 들어 제한 없이, 카복시메틸셀룰로오스나트륨, 카복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트래거캔스 겔 및 아카시아 겔이며; 분산제 또는 습윤제

는 자연적으로-발생하는 포스포타이드, 예를 들어 및 제한 없이, 레시틴, 또는 알킬렌 산화물과 지방산의 축합 생성물, 예를 들어 및 제한 없이, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어 및 제한 없이, 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 지방산과 헥시톨로부터 유래된 부분적 에스터와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 솔비톨 모노올레이트, 또는 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분적 에스터와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 및 제한 없이, 폴리에틸렌 솔비탄 모노올레이트이다. 다양한 양태에서, 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어 및 제한 없이, 에틸 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트를 함유한다.

[0209] **VI. 치료 방법**

[0210] 본 발명은 추가로 A형 혈우병 또는 후천성 혈우병과 같은 FVIII 단백질과 연관된 질병을 갖는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 본 명세서에 개시된 FVIII 펩타이드 중 적어도 하나의 투여를 포함할 수 있다. 특히, FVIII 펩타이드 중 적어도 하나를 포함하는 약제학적 조성물은 환자에서 FVIII 단백질에 대한 면역 반응을 유도하기 위하여 투여될 수 있다.

[0211] 일부 실시형태에서, FVIII에 대해 면역 반응을 유도하기 위한 방법은 FVIII의 투여 후 FVIII 억제제 발생을 방지하는 단계를 포함할 수 있다. 용어 "방지하는"는 FVIII에 대해 실질적으로 검출가능한 면역 반응이 허용되지 않는 것을 지칭한다. 예를 들어, FVIII 단백질의 투여 전 환자는 임의의 검출가능한 항-FVIII 항체를 가질 수 있다. 그러나, FVIII 단백질로 치료 후, FVIII 펩타이드가 투여되어 면역 반응을 유도하지 않는다면, 검출가능한 항-FVIII 항체의 수준은 증가될 수 있다. 본 명세서에 개시된 FVIII 펩타이드의 투여는 면역 반응을 유도할 수 있고, 이에 의해 혈우병이 있는 환자를 치료할 수 있다.

[0212] 다른 실시형태에서, FVIII 단백질에 대해 면역 반응을 유도하기 위한 방법은 확립된 FVIII 억제제를 이미 갖는 환자를 치료하는 단계를 포함할 수 있다. 이들 실시형태에서, FVIII 펩타이드의 투여는 항-FVIII 항체의 존재를 감소시키거나 또는 제거할 수 있다. 용어 "감소한다"는 FVIII 단백질에 대한 면역 반응의 부분적 감소를 의미한다. 특정 실시형태에서, 면역 반응을 감소시키는 것은 FVIII 펩타이드의 투여 전 환자에서 면역반응 수준과 비교하여 면역 반응의 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 감소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 환원%는 존재하는 FVIII 항체의 양을 결정하기 위한 표준 방법을 사용하여 FVIII 펩타이드의 투여 전 및 투여 후 혈액 내 존재하는 항-FVIII 항체의 양을 측정함으로써 분석될 수 있다. 다른 실시형태에서, 면역 반응의 감소는 FVIII 항체 또는 모두 3가지, 즉, T 세포, B 세포 및 항-FVIII 항체의 조합을 분비하는 FVIII에 특이적인 CD4⁺ T 세포 또는 FVIII 특이적 B 세포의 감소된 수준을 측정하는 단계를 포함할 수 있다. 면역 세포, 예컨대 FVIII에 대해 특이적인 T 세포 및 B 세포는 당업계에 일반적으로 공지된 방법을 사용하여 분리될 수 있다.

[0213] 한 양태에서, 본 발명은 피험체에서 FVIII에 대한 면역 반응을 유도하는 방법을 포함하되, 해당 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 FVIII 펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 피험체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구체적 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 본 명세서에 기재된 바와 같은 인자 VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 펩타이드, 인자 VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드, 또는 인자 VIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드이다.

[0214] 한 실시형태에서, 해당 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 인자 VIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 피험체에게 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ 펩타이드, FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ 펩타이드, FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ 펩타이드, FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ 펩타이드, FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ 펩타이드, FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹ 펩타이드, FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드, FVIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드, 또는 제2 FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 펩타이드를 추가로 포함한다.

[0215] 다른 실시형태에서, 해당 방법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 인자 VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 피험체에게 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ 펩타이드, FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ 펩타이드, FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ 펩타이드, FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ 펩타이드, FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ 펩타이드, FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹ 펩타이드, FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 펩타이드, FVIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드, 또는 제2 FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드를 추가로 포함한다.

[0216] 다른 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 바와 같은 인자 VIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드를 포함하는 약제학적 조

성물의 치료적 유효량을 피험체에게 투여하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴ 펩타이드, FVIII⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰ 펩타이드, FVIII¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ 펩타이드, FVIII²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵ 펩타이드, FVIII²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰ 펩타이드, FVIII¹⁰²⁻¹¹⁹ 펩타이드, FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 펩타이드, FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드, 또는 제2 FVIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드를 추가로 포함한다.

[0217] 한 실시형태에서, 본 발명은 FVIII 단백질에 대해 면역 관용을 유도하기 위한 방법을 제공하되, 해당 방법은 서열: $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 를 갖는 펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 피험체에게 투여하는 단계; 이에 의해 피험체에서 FVIII 단백질에 대한 면역 관용을 유도하는 단계를 포함하고, 상기 식 중, P는 서열번호 68, 344 및 740으로부터 선택된 서열의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; R^2 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고; 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다. 특정 실시형태에서, R^1 은 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, R^2 는 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0218] 한 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 70개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 60개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 20개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 5개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 또 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0219] 한 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 150개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 100개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 50개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 또는 180개의 아미노산으로 이루어진다.

[0220] 면역 관용을 유도하는 방법은 몇몇 펩타이드가 투여되어 면역 관용을 유도할 수 있는 조합 치료를 추가로 포함할 수 있다. 한 실시형태에서, 면역 관용을 유도하는 방법은 서열: $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 를 갖는 적어도 제2 펩타이드의 치료적 유효량을 추가로 포함하고, 이에 의해 피험체에서 FVIII 단백질에 대해 면역 관용을 유도하되, 상기 식 중, P는 서열번호 10, 68, 159, 250, 344, 477, 568, 659 및 740으로부터 선택된 서열의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; R^2 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고; 각각의 x 및 y는 독립

적으로 0 또는 1이다. 특정 실시형태에서, R^1 은 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고, R^2 는 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 특정 실시형태에서, 제2 펩타이드는 9 내지 80개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 특정 실시형태에서, 제2 펩타이드 내 임의의 추가적인 아미노산은 천연 아미노산이다. 다른 특정 실시형태에서, 제2 펩타이드는 길이로 9 내지 40개의 아미노산으로 이루어진다. 구체적 실시형태에서, 제2 펩타이드는 길이로 9 내지 80개의 아미노산으로 이루어지고, 제2 펩타이드 내 임의의 추가적인 아미노산은 천연 아미노산이다.

[0221] 한 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 70개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 60개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 20개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 5개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 또 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0222] 한 실시형태에서, 제2 FVIII 펩타이드는 9 내지 150개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 100개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 50개의 아미노산으로 이루어진다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 25개의 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 9 내지 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175 또는 180개의 아미노산으로 이루어진다.

[0223] 면역 관용을 유도하기 위한 방법의 구체적 실시형태에서, 투여된 약제학적 조성물은 펩타이드를 포함하며, P는 서열번호 68, 344 또는 740의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, 조성물은 제2 폴리펩타이드를 추가로 포함하며, 제2 폴리펩타이드는 서열: $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 를 가지고, 상기 식 중, P는 서열번호 10, 68, 159, 250, 344, 477, 568, 659 및 740으로부터 선택된 서열의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이며, R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고; R^2 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다.

[0224] 한 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 70개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 60개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어진

아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 20개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 5개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 또 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0225] 한 양태에서, 본 발명은 FVIII 대체 치료에 대해 만들어진 면역반응의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 FVIII 펩타이드의 용도를 제공한다. 구체적 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드이다. 관련된 양태에서, 본 발명은 FVIII 대체 치료에 대해 만들어진 면역반응의 방지를 위한 의약의 제조를 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 FVIII 펩타이드의 용도를 제공한다. 구체적 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드이다.

[0226] 한 양태에서, 본 발명은 의약으로서 용도를 위한 FVIII 펩타이드를 제공한다. 구체적 실시형태에서, 본 발명은 의약으로서 용도를 위한 서열 $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 를 갖는 폴리펩타이드를 제공하되, 상기 식 중, P는 서열: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT(서열번호 344)을 갖는 인자 VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, R^2 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다.

[0227] 한 양태에서, 본 발명은 FVIII 대체 치료에 대해 만들어진 면역 반응의 치료를 위한 FVIII 펩타이드를 제공한다. 구체적 실시형태에서, 본 발명은 FVIII 대체 치료에 대해 만들어진 면역 반응의 치료를 위한 서열 $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 를 갖는 폴리펩타이드를 제공하되, 상기 식 중, P는 서열: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT(서열번호 344)을 갖는 인자 VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, R^2 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고, 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다.

[0228] 한 양태에서, 본 발명은 FVIII 대체 치료에 대해 만들어진 면역 반응의 방지를 위한 FVIII 펩타이드를 제공한다. 구체적 실시형태에서, 본 발명은 FVIII 대체 치료에 대해 만들어진 면역 반응의 방지를 위한 서열 $(R^1)_x$ -P- $(R^2)_y$ 를 갖는 폴리펩타이드를 제공하되, 상기 식 중, P는 서열: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT(서열번호 344)을 갖는 인자 VIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R^1 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, R^2 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고, 각각의 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다.

[0229] VII. 면역진단

[0230] 한 양태에서, 본 발명은 피험체로부터 취한 생물학적 샘플 내 FVIII에 대해 특이적인 FVIII 억제 항체 또는 CD4+ T 세포의 존재 또는 수준을 확인함으로써 치료가 필요한 피험체에서 FVIII 대체 치료 또는 FVIII 면역 관용 유도 치료를 모니터링하기 위한 방법을 제공한다.

[0231] 한 실시형태에서, 해당 방법은 치료가 필요한 피험체에서 FVIII 대체 치료를 모니터링하기 위한 방법을 포함하되, 해당 방법은 피험체로부터의 생물학적 샘플을 본 명세서에 기재된 바와 같은 FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 펩타이드, FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드 또는 FVIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드와 접촉시키는 단계; 및 샘플 내 존재하는 FVIII 펩타이드와 FVIII 억제 항체 사이에 형성된 복합체를 검출하는 단계를 포함한다. 한 실시형태에서, 해당 방법은 샘플 내 FVIII 억제 항체의 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 해당 방법은 상이한 시간에 피험

체로부터 취한 적어도 2개의 샘플 내 FVIII 억제 항체의 수준을 결정하는 단계 및 2개의 샘플 사이에 FVIII 억제 항체의 수준을 비교하는 단계를 포함하되, 시간에 따른 항체 수준의 증가는 FVIII 대체 치료의 과정 동안 피험체에게 투여된 FVIII에 대한 면역 반응의 형성을 표시한다.

[0232] 다른 실시형태에서, 해당 방법은 치료가 필요한 피험체에서 FVIII 면역 관용 유도 치료를 모니터링하기 위한 방법을 포함하되, 해당 방법은 피험체로부터의 생물학적 샘플을 본 명세서에 기재된 바와 같은 FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 펩타이드, FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드 또는 FVIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드와 접촉시키는 단계; 및 샘플 내 존재하는 FVIII 펩타이드와 FVIII 억제 항체 사이에 형성된 복합체를 검출하는 단계를 포함한다. 한 실시형태에서, 해당 방법은 샘플 내 FVIII 억제 항체의 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 해당 방법은 상이한 시간에 피험체로부터 취한 적어도 2개의 샘플 내 FVIII 억제 항체의 수준을 결정하는 단계 및 2개의 샘플 사이에 FVIII 억제 항체의 수준을 비교하는 단계를 포함하되, 시간에 따른 항체 수준의 감소는 피험체에서 FVIII 단백질에 대한 면역 관용의 형성을 표시한다.

[0233] 한 실시형태에서, 해당 방법은 치료가 필요한 피험체에서 FVIII 대체 치료를 모니터링하기 위한 방법을 포함하되, 해당 방법은 본 피험체로부터의 생물학적 샘플을 명세서에 기재된 바와 같은 FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 펩타이드, FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드 또는 FVIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드와 접촉시키는 단계; 및 FVIII 펩타이드와 샘플 내 존재하는 FVIII에 특이적인 CD4⁺ T 세포 사이에 형성된 복합체를 검출하는 단계를 포함한다. 한 실시형태에서, 해당 방법은 샘플 내 FVIII에 대해 특이적인 CD4⁺ T 세포의 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 해당 방법은 상이한 시간에 피험체로부터 취한 적어도 2개의 샘플 내 FVIII에 대해 특이적인 CD4⁺ T 세포의 수준을 결정하는 단계, 및 2개의 샘플 사이의 FVIII에 대해 특이적인 CD4⁺ T 세포의 수준을 비교하는 단계를 포함하되, 시간에 따른 항체 수준의 증가는 FVIII 대체 치료 과정 동안 피험체에게 투여된 FVIII에 대한 면역 반응의 형성을 표시한다. 구체적인 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 MHC 클래스 II 멀티머와 복합체화된다.

[0234] 다른 실시형태에서, 해당 방법은 치료가 필요한 피험체에서 FVIII 면역 관용 유도 치료를 모니터링하기 위한 방법을 포함하되, 해당 방법은 피험체로부터의 생물학적 샘플을 본 명세서에 기재된 바와 같은 FVIII²⁴⁶⁻²⁶⁶ 펩타이드, FVIII¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴ 펩타이드 또는 FVIII¹⁰²⁻¹²² 펩타이드와 접촉시키는 단계; 및 FVIII 펩타이드와 샘플 내 존재하는 FVIII에 특이적인 CD4⁺ T 세포 사이에 형성된 복합체를 검출하는 단계를 포함한다. 한 실시형태에서, 해당 방법은 샘플 내 FVIII에 대해 특이적인 CD4⁺ T 세포의 수준을 결정하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 해당 방법은 상이한 시간에 피험체로부터 취한 적어도 2개의 샘플 내 FVIII에 대해 특이적인 CD4⁺ T 세포의 수준을 결정하는 단계, 및 2개의 샘플 사이의 FVIII에 대해 특이적인 CD4⁺ T 세포의 수준을 비교하는 단계를 포함하되, 시간에 따른 항체 수준의 감소는 피험체에서 FVIII 단백질에 대한 면역 관용의 형성을 표시한다. 구체적인 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 MHC 클래스 II 멀티머와 복합체화된다.

[0235] 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 면역 모니터링은, 예를 들어 혈우병이 있는 환자의 치료를 가능하게 하기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 면역 모니터링은 본 발명의 펩타이드 및/또는 조성물의 투여가 FVIII 생성물에 대한 면역 반응을 방지하거나 또는 감소시키는지 여부를 확인하기 위하여 사용될 수 있다. 투약량 및/또는 투약 간격은 면역 모니터링에 의해 최적화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여 투약량은 항-FVIII 항체의 방지 또는 감소의 면역 모니터링으로부터의 결과에 구체적으로 기반하여 맞춰질 수 있다. 추가로, 투약 간격뿐만 아니라 투약량은 특정 환자 또는 환자 그룹에 대해 결정될 수 있다.

[0236] A. FVIII-특이적 T 세포의 확인 방법

[0237] 다른 양태에서, 본 발명은 항원-특이적 T 세포, 더 구체적으로는 본 명세서에 기재된 FVIII 단백질 및 FVIII 펩타이드에 특이적인 T 세포의 확인 방법을 포함한다. 이러한 방법은, 예를 들어 환자의 면역 모니터링과 같은 면역진단을 위해 사용될 수 있다. 한 실시형태에서, 본 발명은 FVIII 펩타이드-특이적 T 세포를 확인하는 방법을 포함하되, 해당 방법은 a) MHC 클래스 II 멀티머와 복합체화된 FVIII 펩타이드와 다수의 CD4⁺ T 세포를 조합하는 단계, 및 b) MHC 클래스 II 멀티머와 복합체화된 펩타이드에 대해 특이적인 다수의 CD4⁺ T 세포의 구성원 중 적어도 하나를 확인하는 단계를 포함하되, FVIII 펩타이드는 서열: (R¹)_x-P-(R²)_y를 가지며, 상기 식 중, P는 서열번호 68, 344 및 740으로부터 선택된 서열의 적어도 9개의 연속적 아미노산의 서열에 대해 적어도 85% 동일성을 갖는 아미노산 서열이고, R¹은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; R²은 1 내지 80개의

아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고; 각각의 x 및 y 는 독립적으로 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며, R^2 는 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.

[0238] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 FVIII 펩타이드는 FVIII 특이적 T 세포의 직접 염색에 적합한 시약을 만들기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 FVIII 펩타이드가 존재하는 MHC 클래스 II 멀티머는 다양한 형태, 예컨대 MHC 클래스 II 테트라머를 포함할 수 있다. 이들 MHC 클래스 II 분자는 진단제를 포함하기 위하여 추가로 변형될 수 있다. 대안적으로, MHC 클래스 II 멀티머와 복합체화된 FVIII 펩타이드는 진단제를 포함할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 진단제(즉, 검출가능한 모이어티)는 면역 모니터링을 위해 당업계에 일반적으로 공지된 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, FVIII-특이적 T 세포는 MHC 클래스 II 테트라머에 의해 제공되는 본 명세서에 기재된 FVIII 펩타이드와 연관된 진단제의 검출에 기반하여 확인되고/되거나 분리될 수 있다. 적합한 진단제는 형광제, 화학발광제, 방사성활성제, 조영제 등을 포함할 수 있다. 적합한 형광제는 유세포 분석기에서 전형적으로 사용된 것을 포함하고, 이에 제한되는 것은 아니지만, 플루오레세인 아이소티오시아네이트, R-피코에리트린, 텍사스 레드(Texas Red), Cy3, Cy5, Cy5.5, Cy7 및 이들의 유도체를 포함할 수 있다.

[0239] 특정 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 시험관내 $CD4^+$ FVIII-특이적 T 세포를 재자극하기 위하여 사용될 수 있다. 이들 실시형태에서, T 세포의 재자극은 증식의 검출, 사이토카인 또는 케모카인의 분리 또는 당업자에게 공지된 특정 활성 마커의 상향- 또는 하향-조절에 의해 모니터링될 수 있다.

[0240] 일부 실시형태에서, 진단제는 본 명세서에 개시된 FVIII 펩타이드에 특이적인 T 세포를 확인하고/하거나 분리하기 위하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 시약(예를 들어, 펩타이드, MHC 클래스 II 테트라머 및 진단제)는 시험관내 또는 생체밖에서 FVIII-특이적 T 세포를 추적하기 위하여 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 당업계에 일반적으로 공지된 다양한 기법, 예컨대 유세포 분석기, 예를 들어 형광 활성 세포 분류(FACS) 및/또는 PCR, 예를 들어 단일 세포 PCR을 사용하여 추가로 분리되고 특성규명될 수 있다.

[0241] 면역 모니터링 분석을 수행하기 위하여, FVIII 펩타이드-MHC 클래스 II 멀티머 복합체와 결합하는 T 세포는 $CD4^+$ T 세포를 포함하고, 당업계에 일반적으로 공지된 다양한 방법을 사용하여 환자로부터 분리될 수 있다. 예를 들어, T 세포는 환자의 혈액, 기관 또는 다른 조직으로부터 분리되고 정제될 수 있다. FVIII 특이적 T 세포의 분리 및 정제는 다양한 면역진단적 용도를 위하여 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, FVIII 펩타이드 또는 연관된 시약은 새로운 FVIII 생성물의 임상적 개발 동안 FVIII-특이적 T 세포의 면역 모니터링을 위하여 사용될 수 있다. 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 면역 관용 유도 치료 동안 FVIII-특이적 T 세포의 면역 모니터링을 위하여 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, FVIII 펩타이드는 FVIII 처리 동안 FVIII-특이적 T 세포의 면역 모니터링을 위하여 사용될 수 있다.

[0242] VIII. 본 발명의 키트

[0243] 본 발명은 또한 본 발명에 의해 제공되는 조성물의 사용을 용이하게 하고/하거나 표준화할 뿐만 아니라 본 발명의 방법을 가능하게 하기 위한 키트를 제공한다. 이들 다양한 방법을 수행하기 위한 물질 및 시약은 본 방법의 실행을 가능하게 하기 위한 키트 내에서 제공될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "키트"는 처리, 검사, 분석 또는 조작을 가능하게 하는 물품의 조합에 대해 사용될 수 있다.

[0244] 키트는 화학적 시약(예를 들어, FVIII 펩타이드 또는 FVIII 펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드)뿐만 아니라 다른 성분을 함유할 수 있다. 추가로, 본 발명의 키트는 또한, 예를 들어 이에 제한되는 것은 아니지만, 샘플 수집 및/또는 정제, 생성물 수집 및/또는 정제를 위한 장치 및 시약, 박테리아 세포 형질전환을 위한 시약, 진핵세포 트랜스펙션을 위한 시약, 이전에 형질전환되거나 또는 트랜스펙션된 숙주 세포, 샘플 튜브, 홀더, 트레이, 랙(rack), 디쉬, 플레이트, 키트 사용자에게 대한 설명서, 용액, 완충제 또는 다른 화학적 시약, 표준화, 정상화를 위해 사용되는 적합한 샘플 및/또는 제어 샘플을 포함할 수 있다. 본 발명의 키트는 또한 편리한 저장 및 안정한 선적을 위하여, 예를 들어 리드(lid)를 갖는 박스 내에 포장될 수 있다.

[0245] 일부 실시형태에서, 예를 들어 본 발명의 키트는 본 발명의 FVIII 펩타이드, 본 발명의 FVIII 펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 벡터(예를 들어, 플라스미드), 벡터를 전파하는데 적합한 박테리아 세포 균주 및 발현된 융합 단백질의 정제를 위한 시약을 제공할 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 키트는 FVIII 펩타이드의 보존적으로 변형된 변이체를 만들기 위하여 FVIII 펩타이드의 돌연변이유발을 수행하는데 필요한 시약을 제공할 수 있다.

- [0246] 키트는 본 발명의 하나 이상의 조성물, 예를 들어 하나 또는 다수의 FVIII 펩타이드 또는 FVIII 펩타이드를 암호화하는 하나 또는 다수의 폴리뉴클레오타이드를 함유할 수 있다. 대안적으로, 키트는 환자의 면역 모니터링을 수행하기 위한 시약(예를 들어, 펩타이드, MHC 클래스 II 테트라머 및 진단제)을 함유할 수 있다.
- [0247] 본 발명의 키트는 하나 또는 다수의 재조합 핵산 분자를 함유할 수 있는데, 이는 FVIII 펩타이드를 암호화하며, 동일 또는 상이할 수 있고, 예를 들어 제한 엔도뉴클레아제 인식 부위 또는 재조합효소 인식 부위 또는 관심의 임의의 폴리뉴클레오타이드를 함유하거나 또는 암호화하는 작동가능하게 연결된 제2 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함할 수 있다. 추가로, 키트는 키트의 구성성분, 특히 키트 내 함유된 본 발명의 조성물을 사용하기 위한 설명서를 함유할 수 있다.
- [0248] **IX. 특이적 실시형태**
- [0249] 한 실시형태에서, 본 발명은 다음의 아미노산 서열: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT(서열번호 344)에서 9개의 연속적 아미노산에 대해 적어도 85% 동일한 9개 아미노산의 연속적 서열로 이루어진 FVIII 펩타이드를 제공하며, 해당 펩타이드는 식 (R1)x-펩타이드-(R2)y를 가지고, R1은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; R2는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고; 각각의 아래첨자 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다.
- [0250] 한 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 70개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 60개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 50개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 40개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 30개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 20개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 10개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 5개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다. 또 다른 실시형태에서, R^1 및 R^2 는 개별적으로 또는 둘 다 1 내지 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 또는 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이다.
- [0251] 상기 기재된 펩타이드의 구체적 실시형태에서, x와 y는 둘 다 0이다.
- [0252] 상기 기재된 펩타이드의 구체적 실시형태에서, x는 1이고, y는 0이다.
- [0253] 상기 기재된 펩타이드의 구체적 실시형태에서, x는 0이고, y는 1이다.
- [0254] 상기 기재된 펩타이드의 구체적 실시형태에서, x 및 y는 둘 다 1이다.
- [0255] 상기 기재된 펩타이드의 구체적 실시형태에서, 9개의 아미노산의 연속적 서열은 아미노산 서열: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT(서열번호 344) 내 9개의 연속적 아미노산과 동일하다.
- [0256] 한 실시형태에서, 본 발명은 다음의 아미노산 서열: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT(서열번호 344)에서 9개의 연속적 아미노산에 대해 적어도 85% 동일한 9개의 아미노산의 연속적 서열로 이루어진 FVIII 펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하며, 해당 펩타이드는 식 (R1)x-펩타이드-(R2)y를 가지고, R1은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; R2는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고; 각각의 아래첨자 x 및 y는 독립적으로 0 또는 1이다.
- [0257] 상기 기재된 조성물의 구체적 실시형태에서, x와 y는 둘 다 0이다.
- [0258] 상기 기재된 조성물의 구체적 실시형태에서, x는 1이고, y는 0이다.

- [0259] 상기 기재된 조성물의 구체적 실시형태에서, x 는 0이고, y 는 1이다.
- [0260] 상기 기재된 조성물의 구체적 실시형태에서, x 와 y 는 둘 다 1이다.
- [0261] 상기 기재된 조성물의 구체적 실시형태에서, 조성물은 GEVGDTLIIIFKNQASRPYNI(서열번호 159), PTKSDPRCLTRYSSFVNMER(서열번호 250), EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY(서열번호 477), LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG(서열번호 568), NPPIIARYIRLHPHTHSIRST(서열번호 659), TVVITLKNMASHPVSLSHA(서열번호 10), AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG(서열번호 68) 및 TVVITLKNMASHPVSLSHAGVG(서열번호 740)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 아미노산 서열에서 9개의 연속적 아미노산과 적어도 85% 동일한 9개의 아미노산 서열의 연속적 서열로 이루어진 적어도 하나의 펩타이드를 추가로 포함하되, 적어도 하나의 펩타이드는 길이로 최대 80개의 아미노산이고, 적어도 하나의 펩타이드에서 임의의 추가적인 아미노산은 천연 아미노산이다.
- [0262] 한 실시형태에서, 본 발명은 피험체에서 FVIII에 대해 면역 관용을 유도하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 다음의 아미노산 서열: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT(서열번호 344)에서 9개의 연속적 아미노산에 대해 적어도 85% 동일한 9개의 아미노산의 연속적 서열로 이루어진 FVIII 펩타이드를 포함하는 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 피험체에게 투여하고, 이에 의해 피험체에서 FVIII 단백질에 대해 면역 관용을 유도하는 단계를 포함하며, 해당 펩타이드는 식 $(R1)_x$ -펩타이드- $(R2)_y$ 를 가지고, $R1$ 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; $R2$ 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고; 각각의 아래첨자 x 및 y 는 독립적으로 0 또는 1이다.
- [0263] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, 약제학적 조성물은 GEVGDTLIIIFKNQASRPYNI(서열번호 159), PTKSDPRCLTRYSSFVNMER(서열번호 250), EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY(서열번호 477), LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG(서열번호 568), NPPIIARYIRLHPHTHSIRST(서열번호 659), TVVITLKNMASHPVSLSHA(서열번호 10), AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG(서열번호 68) 및 TVVITLKNMASHPVSLSHAGVG(서열번호 740)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 서열에서 9개의 연속적 아미노산에 대해 적어도 85%인 9개의 아미노산의 연속적 서열로 이루어진 적어도 하나의 펩타이드를 추가로 포함하되, 적어도 하나의 펩타이드는 길이로 최대 80개의 아미노산이고, 적어도 하나의 펩타이드 내 임의의 추가적인 아미노산은 천연 아미노산이다.
- [0264] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, 약제학적 조성물의 투여는 피험체에서 항-FVIII 항체의 발생을 방지한다.
- [0265] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, 약제학적 조성물의 투여는 피험체에서 존재하는 항-FVIII 항체의 양을 감소시킨다.
- [0266] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, x 와 y 는 둘 다 0이다.
- [0267] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, x 는 1이고, y 는 0이다.
- [0268] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, x 는 0이고, y 는 1이다.
- [0269] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, x 와 y 는 둘 다 1이다.
- [0270] 한 실시형태에서, 본 발명은 FVIII 펩타이드의 제조방법을 제공하되, 해당 방법은 a) 다음의 아미노산 서열: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT(서열번호 344)에서 9개의 연속적 아미노산과 적어도 85% 동일한 9개의 아미노산의 연속적 서열로 이루어진 FVIII 펩타이드를 암호화하는 벡터를 포함하는 세포의 배양물을 제공하는 단계, 및 b) 세포 배양물에서 펩타이드를 발현시키는 단계를 포함하되, 해당 펩타이드는 식 $(R1)_x$ -펩타이드- $(R2)_y$ 를 가지고, $R1$ 은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; $R2$ 는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고; 각각의 아래첨자 x 및 y 는 독립적으로 0 또는 1이다.
- [0271] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, x 와 y 는 둘 다 0이다.
- [0272] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, x 는 1이고, y 는 0이다.
- [0273] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, x 는 0이고, y 는 1이다.
- [0274] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, x 와 y 는 둘 다 1이다.
- [0275] 한 실시형태에서, 본 발명은 a) 고체상 또는 액체상 합성 기법을 사용하여 펩타이드를 합성하는 단계를 포함하는 FVIII 펩타이드의 제조방법을 제공하되, 펩타이드는 다음의 아미노산 서열: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT(서열번호 344)에서 9개의 연속적 아미노산과 적어도 85% 동일한 9개의 아미노산의 연속적 서열로 이루어지고, 펩타

이드는 식 $(R1)_x$ -펩타이드- $(R2)_y$ 를 가지고, R1은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; R2는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고; 각각의 아래첨자 x 및 y 는 독립적으로 0 또는 1이다.

- [0276] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, x 와 y 는 둘 다 0이다.
- [0277] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, x 는 1이고, y 는 0이다.
- [0278] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, x 는 0이고, y 는 1이다.
- [0279] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, x 와 y 는 둘 다 1이다.
- [0280] 한 실시형태에서, 본 발명은 FVIII 펩타이드-특이적 T 세포를 확인하는 방법을 제공하며, 해당 방법은 a) MHC 클래스 II 멀티머와 복합체화된 FVIII 펩타이드와 다수의 CD4⁺ T 세포를 조합하는 단계, 및 b) MHC 클래스 II 멀티머와 복합체화된 펩타이드에 특이적인 다수의 CD4⁺ T 세포의 구성원 중 적어도 하나를 확인하는 단계를 포함하되, FVIII 펩타이드는 다음의 아미노산 서열: QANRSPLPIAKVSSFPSIRPIYLT(서열번호 344)에서 9개의 연속적 아미노산과 적어도 85% 동일한 9개의 아미노산의 연속적 서열로 이루어지고, 펩타이드는 식 $(R1)_x$ -펩타이드- $(R2)_y$ 를 가지고, R1은 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이며; R2는 1 내지 80개의 아미노산으로 이루어진 아미노산 서열이고; 각각의 아래첨자 x 및 y 는 독립적으로 0 또는 1이다.
- [0281] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, MHC 클래스 II 멀티머는 MHC 클래스 II 테트라머이다.
- [0282] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, 펩타이드 또는 MHC 클래스 II 멀티머는 진단제를 추가로 포함한다.
- [0283] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, 진단제는 펩타이드에 특이적인 다수의 CD4⁺ T 세포의 적어도 하나의 구성원을 확인한다.
- [0284] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, 해당 방법은 진단제의 검출에 기반하여 펩타이드에 특이적인 다수의 CD4⁺ T 세포의 적어도 하나의 구성원을 분리시키는 단계를 추가로 포함한다.
- [0285] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, 다수의 CD4⁺ T 세포의 적어도 하나의 구성원은 유세포 분석기에 의해 분리된다.
- [0286] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, x 와 y 는 둘 다 0이다.
- [0287] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, x 는 1이고, y 는 0이다.
- [0288] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, x 는 0이고, y 는 1이다.
- [0289] 상기 기재한 방법의 구체적 실시형태에서, x 와 y 는 둘 다 1이다.
- [0290] 본 발명은 이제 다음의 실시예에서 추가로 예시될 것이며, 이것으로 제한되지 않는다.
- [0291] **X. 실시예**
- [0292] 실시예 1
- [0293] FVIII 펩타이드를 확인하기 위한 인간 MHC 클래스 II 분자를 더 양호하게 모방하기 위하여, 인간 HLA-DRB1*1501 특이적 결합 부위를 운반하는 키메라 MHC 클래스 II 분자로 A형 혈우병에 대한 마우스 모델을 개발하였다. 이 마우스를 모든 유전자의 완전한 녹아웃을 운반하는 마우스에 대해 역교배시켰다(Reipert *et al.*, *J. Thromb. Haemost.* 7 Suppl. 1:92-97 (2009)). 이 새로운 유전자이식 마우스 모델에서, 모든 CD4⁺ T 세포 반응은 인간 MHC 클래스 II 분자에 의해 구동된다. 이들 마우스에서 항-FVIII 면역 반응을 구동하는 HLA-DRB1*1501에 의해 제시된 FVIII 펩타이드를 확인하기 위하여 이 마우스 모델을 사용하였다.
- [0294] 물질 및 방법
- [0295] FVIII: 재조합 인간 FVIII(rFVIII)을 무알부민 벌크 생성물(Baxter Neuchatel) 및 임상적 수크로스 조제된 FVIII 생성물(캘리포니아주 웨스트레이크 빌리지에 소재한 Advate, Baxter)로서 생성하였다.
- [0296] 혈우병에 걸린 HLA-DRB15 E17 마우스: 문헌[Reipert *et al.*, *J. Thromb. Haemost.* 7 Suppl. 1:92-97 (2009)]에 기재된 바와 같은 HLA-DRB1*1501^{+/-} E17^{-/-} 마우스. 마우스는 모두 수컷이었고 실험의 시작시 8 내지 12주령이었다.

- [0297] 인간 재조합 FVIII에 의한 면역화: HLA-DRB1*1501^{+/+} E17^{-/-} 마우스는 1주일 간격으로 0.2 μ g 또는 1 μ g 인간 rFVIII의 정맥내 또는 피하 용량을 4 내지 8회 받았다. 본래의 조제 완충제 또는 칼슘 및 마그네슘을 함유하는 툴베코 인산염 완충 식염수(DPBS; 미국 미주리주 세인트루이스에 소재한 Sigma Aldrich) 중에서 rFVIII를 희석시켰다.
- [0298] 세포 프레파라트: rFVIII로 최종 면역화 후 3 내지 7일에 비장을 얻었다. 비장 세포를 민싱(mince)하였고, 70 μ m 세포 스트레이터(strainer)(뉴저지주 플랭클린 레이크에 소재한 Becton Dickinson)를 통과시켰다. 배양 배지 중에 단일 세포를 수집하였고: RPMI 1640 배지(캘리포니아주 칼스베드에 소재한 Gibco, Invitrogen, Life Technologies)를 10% 사전선택한 우태아혈청(FCS; 유타주 로잔에 소재한 Hyclone), 2 mM L-글루타민, 100 U/ml 페니실린/스트렙토마이신(둘 다 Gibco) 및 5×10^{-5} M 머캅토에탄올(Sigma-Aldrich)로 보충하였다. 적혈구를 0.15 M 염화암모늄, 10 mM 중탄산칼륨(둘 다 독일 다름슈타트에 소재한 Merck제) 및 0.1 mM 에틸렌-다이아민테트라아세트산(Sigma-Aldrich)으로 구성된 저장성 완충제(pH 7.2)를 사용하여 용해시켰다. 세포를 세척하였고, Coulter Counter Z1을 사용하여 계측하였다.
- [0299] FVIII 펩타이드의 확인을 위한 T-세포 하이브리도마의 생성
- [0300] 인간 rFVIII에 의한 비장세포의 시험관내 재자극: 3 또는 10일 동안 1.5×10^6 개 세포/ml의 농도에서 배양배지 내 20 μ g/ml 인간 FVIII의 존재에서 비장 세포를 재자극하였다. 10일 동안 배양 배지를 배양시키고, 6일 후 새로 교체하였다.
- [0301] BW 세포와 마우스 T 세포의 융합: 시험관내 재자극 비장 세포 배양물 및 BW 세포(α - β -)를 무혈청 배양 배지로 2회 세척한 다음, 1:3 내지 1:10(T 세포:BW 세포)의 비로 조합하였다. BW 세포주는 마우스 AKR/J T 세포 림프종으로부터 유래되었다. 이들 세포는 그것의 표면(α - β -) 상에 T 세포 수용체가 없었고, 따라서 마우스 비장세포와 융합 후 임의의 T 세포 수용체는 융합 상대로부터 유래된다. 제3 세척 단계 후, 상청액을 제거하였다. 융합 조건은 45초 내 1ml 폴리에틸렌글라이콜(PEG; 50% HybiMax, Sigma-Aldrich)의 첨가에 의해 달성하였다. 인큐베이션의 다른 45초 후, 후속하여 50ml 무혈청 배지를 첨가하여 PEG의 독성 효과를 방지하였다. 5분 동안 1300 rpm에서 세포를 원심분리시켜 파손 없이 매우 단단한 펠렛을 형성하였다. 상청액을 버렸고, 펠렛의 위치를 바꾸지 않기 위한 목적으로 50ml 새로운 무혈청 배지를 매우 서서히 첨가하였다. 세포가 재현탁되고 앞에서와 같이 원심분리될 때까지 튜브를 서서히 뒤집었다. 이를 2회 행하여 남아있는 PEG를 제거하였다. 배양배지로 최종 세척 단계를 행하였다. 배양 배지에 대해 최종 세척 단계를 행하였다. 그 다음에 세포를 희석시키고 96웰 플레이트에서 배양시켰다. 48시간 후 선택 배지에 대해 배양 배지를 변화시켰고(HAT 배지 보충물, Sigma Aldrich), 성장 클론을 선택하였다. 선택 배지를 2주 동안 유지시켰고, 그 후에 후속하여 배지를 정상 배양배지로 되돌렸다.
- [0302] FVIII-특이적 T 세포 하이브리도마의 펩타이드 특이성: T 세포 하이브리도마를 그것의 항원 특이성에 대해 시험하였다. 이 목적을 위해, 1×10^5 개 세포를 항원 존재 세포와 공동 배양시켰다. 본 발명자들은 5×10^4 개의 가르(Mgar) 세포(HLA-DRB1*1501를 발현시킴) 또는 천연 HLA-DRB1*1501 - E17 마우스로부터 유래된 1×10^5 개 전체 비장 세포 중 하나를 사용하였다. 세포를 37°C, 5% CO₂에서 24시간 동안 10 μ g/ml 인간 rFVIII 또는 1 μ g/ml 펩타이드/펩타이드 풀과 함께 인큐베이션시켰다. 상청액을 수집하였고, 제조업자의 프로토콜에 따라 IL-2 ELISA(캘리포니아주 샌디에고에 소재한 BioLegend) 또는 IL-2 Bio-Plex(캘리포니아주 허큘레스에 소재한 Bio-Rad Laboratories)를 사용하여 배양 상청액 내로 IL-2 방출을 측정하였다. IL-2 방출은 FVIII(또는 펩타이드)의 존재에서 ≥ 20 pg/ml 이지만, FVIII(또는 펩타이드)의 부재하에 양성으로 고려되었고, 또는 대안적으로 FVIII의 부재와 비교하여 FVIII의 존재에서 IL-2 방출의 10배 증가는 양성으로 고려되었다.
- [0303] T 세포 하이브리도마의 서브클로닝: 각 클론이 T 세포 중 단지 하나를 나타내는 것을 보장하기 위하여, 하이브리도마 모든 클론을 서브클로닝시켰다. 하이브리도마 클론을 0.3 세포/웰의 제한 희석으로 희석시켰고, 200개의 피더(feeder) 세포/웰과 공동-배양시켰다. 융합 상대 세포, BW 세포의 미토마이신 C 처리에 의해 피더 세포를 생성하였다. 2×10^8 개 BW 세포를 인큐베이터 내 5% CO₂에서 실온에서 10분 동안 및 37°C에서 25분 동안 스트렙토마이세스 카이스피토수스(*Streptomyces caespitosus*)(Sigma Aldrich)로부터 0.1mg 미토마이신으로 처리하였다. 클론 당 5개의 성장 서브클론을 선택하였고, 그것의 FVIII 특이성에 대해 시험하였다.
- [0304] T 세포 하이브리도마의 특이성을 확인하기 위하여 사용한 FVIII 펩타이드 풀: 문헌[Ay et al. (*Biopolymers* 88:64-75 (2007))]에 기재된 바와 같은 SPOT 합성 방법을 사용하여 FVIII 펩타이드 풀을 생성하였다. 간략하게,

15량체(mer) 펩타이드를 2개의 동일한 셀룰로스 막 상에서 합성하였다. 막을 수직 및 수평 스트라이프로 절단하였다. 펩타이드를 막 스트라이프로부터 방출시켰고, 상기 기재한 바와 같은 특이성 시험에서 펩타이드 폴로서 사용하였다. 펩타이드를 DMSO(Hybrimax, Sigma Aldrich) 중에서 용해시켰고, PBS로 추가로 희석시켰다.

[0305] 결과

[0306] 181 FVIII 특이적 클론을 생성하였다. 이들 클론을 전체 인간 FVIII에 걸쳐 펩타이드 라이브러리에 대해 스크리닝하였다. 3개의 아미노산에 의해 15량체 펩타이드 오프셋을 사용하였다. 이 접근을 사용하여, HLA-DRB1*1501에 결합된 펩타이드를 함유한 6개의 상이한 FVIII 영역을 확인하였다. 본 발명자는 인간 FVIII의 A1 도메인 내 2개의 펩타이드, A2 도메인 내 2개의 펩타이드, B 도메인 내 1개, A3 도메인 내 2개 및 C1 도메인 내 1개의 펩타이드 도메인을 발견하였다. FVIII 펩타이드¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴는 앞서 기재하지 않았다(표 11). 펩타이드 FVIII⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴, FVIII⁵⁴⁵⁻⁵⁵⁹, FVIII¹⁷⁸⁸⁻¹⁸⁰² 및 FVIII²¹⁶¹⁻²¹⁷⁵는 컴퓨터 예측 프로그램 다음에 T 세포 혼성 기법을 사용한 WO 09/071886에서 이미 확인하였다. 펩타이드 FVIII²⁰³⁰⁻²⁰⁴⁴는 WO 03/087161에서 개시되었다. 펩타이드 FVIII²¹⁶¹⁻²¹⁸⁰은 문헌 [Jacquemin et al., Blood 101(4):1351-8 (2003)]에 의해 이미 공개되었다.

표 11

[0307]

T-세포 에피토프를 포함하는 FVIII의 영역		
T 세포 에피토프를 포함하는 영역	아미노산 서열	개시내용
FVIII ¹⁰²⁻¹²²	TVVITLKNMASHPVSLHAVGV (서열번호 740)	WO 2003/087161에 개시된 FVIII ¹⁰⁷⁻¹²¹ WO/2009/095646에 개시된 FVIII ¹⁰⁰⁻¹¹⁸
FVIII ²⁴⁶⁻²⁶⁶	AWPKMHTVNGYVNRSLPGLIG (서열번호 68)	WO/2009/095646에 개시된 FVIII ²⁵³⁻²⁶⁸
FVIII ⁴⁷⁴⁻⁴⁹⁴	GEVGDTLIIIFKNQASRPYNI (서열번호 159)	WO 2009/071886에 개시된 FVIII ⁴⁷⁵⁻⁴⁹⁵ WO/2009/095646에 개시된 FVIII ⁴⁷⁷⁻⁴⁹⁵
FVIII ⁵⁴⁰⁻⁵⁶⁰	PTKSDPRCLTRYSSFVNMER (서열번호 250)	WO 2009/071886에 개시된 FVIII ⁵⁴²⁻⁵⁶² WO/2009/095646에 개시된 FVIII ⁵⁴⁵⁻⁵⁶⁹
FVIII ¹⁴⁰¹⁻¹⁴²⁴	QANRSLPIAKVSSFPSIRPIYLT (서열번호 344)	본 발명의 펩타이드
FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵	EVEDNIMVTFRNQASRPYSFY (서열번호 477)	WO 2009/071886에 개시된 FVIII ¹⁷⁸⁵⁻¹⁸⁰⁵ WO/2009/095646에 개시된 FVIII ¹⁷⁸⁷⁻¹⁸⁰⁵
FVIII ²⁰²⁵⁻²⁰⁴⁵	LHAGMSTLFLVYSNKCQTPLG (서열번호 568)	WO 2003/087161에 개시된 FVIII ²⁰³⁰⁻²⁰⁴⁴
FVIII ²¹⁶⁰⁻²¹⁸⁰	NPPIIARYIRLHPHYSIRST (서열번호 659)	WO 2009/071886에 개시된 FVIII ²¹⁵⁸⁻²¹⁷⁸ 및 FVIII ²¹⁶¹⁻²¹⁸⁰ Jacquemin <i>et al.</i> , 상기 참조 WO 2003/087161에 개시된 FVIII ²¹⁶⁴⁻²¹⁸³ WO/2009/095646에 개시된 FVIII ²¹⁶⁴⁻²¹⁸⁸

[0308] 본 명세서에 기재된 실시예 및 실시형태는 단지 예시적 목적을 위한 것이며, 이것에 비추어 다양한 변형 또는 변화가 당업자에게 시사될 것이고, 본 출원의 정신 및 이해의 범위 및 첨부되는 특허청구범위의 범주 내에 포함될 것이다. 본 명세서에 인용된 모든 간행물, 특허 및 특허출원은 모든 목적을 위하여 그들의 전문이 참조로서 본 명세서에 포함된다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BAXTER INTERNATIONAL INC.

BAXTER HEALTHCARE S.A.

<120> FVIII PEPTIDES FOR IMMUNE TOLERANCE INDUCTION AND
IMMUNODIAGNOSTICS

<130> 008073-5030-US

<140> PCT/US11/58165

<141> 2011-10-27

<150> 61/502,476

<151> 2011-06-29

<150> 61/467,894

<151> 2011-03-25

<150> 61/407,402

<151> 2010-10-27

<160> 773

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met

1 5

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala

1 5 10

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser

1 5 10

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His

1 5 10

<210>

> 5

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 5

Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro

1 5 10

<210> 6

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val

1 5 10

<210> 7

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser

1 5 10 15

<210> 8

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu

1 5 10 15

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 9

Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu

1 5 10 15

His

<210> 10

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu

1 5 10 15

His Ala

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala

1 5

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser

1 5 10

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His

1 5 10

<210> 14

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro

1 5 10

<210> 15

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val

1 5 10

<210> 16

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser

1 5 10

<210> 17

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu

1 5 10 15

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His

1 5 10 15

<210> 19

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His

1 5 10 15

Ala

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser

1 5

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His

1 5 10

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro

1 5 10

<210> 23

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 23

Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val

1 5 10

<210> 24

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser

1 5 10

<210> 25

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu

1 5 10

<210> 26

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His

1 5 10 15

<210> 27

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala

1 5 10 15

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His

1 5

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro

1 5 10

<210> 30

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val

1 5 10

<210> 31

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser

1 5 10

<210> 32

<211> 13

<212> PRT

<213>

> Homo sapiens

<400> 32

Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu

1 5 10

<210> 33

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His

1 5 10

<210> 34

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala

1 5 10 15

<210>

> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro

1 5

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val

1 5 10

<210> 37

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser

1 5 10

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 38

Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu

1 5 10

<210> 39

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His

1 5 10

<210> 40

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala

1 5 10

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val

1 5

<210> 42

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser

1 5 10

<210> 43

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu

1 5 10

<210> 44

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His

1 5 10

<210> 45

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala

1 5 10

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser

1 5

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu

1 5 10

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His

1 5 10

<210> 49

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 49

Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala

1 5 10

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu

1 5

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His

1 5 10

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 52

Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala

1 5 10

<210> 53

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His

1 5

<210> 54

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala

1 5 10

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala

1 5

<210> 56

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn

1 5

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 57

Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly

1 5 10

<210> 58

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr

1 5 10

<210> 59

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 60

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 60

Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn

1 5 10

<210> 61

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 61

Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg

1 5 10

<210> 62

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 62

Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser

1 5 10 15

<210> 63

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 63

Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu

1 5 10 15

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu

1 5 10 15

Pro

<210> 65

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 65

Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu

1 5 10 15

Pro Gly

<210> 66

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu

1 5 10 15

Pro Gly Leu

<210> 67

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu

1 5 10 15

Pro Gly Leu Ile

20

<210> 68

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu

1 5 10 15

Pro Gly Leu Ile Gly

20

<210

> 69

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 69

Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly

1 5

<210> 70

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 70

Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr

1 5 10

<210> 71

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 72

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn

1 5 10

<210> 73

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 73

Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg

1 5 10

<210> 74

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 74

Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser

1 5 10

<210> 75

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 75

Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu

1 5 10 15

<210> 76

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 76

Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro

1 5 10 15

<210> 77

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 77

Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro

1 5 10 15

Gly

<210> 78

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro

1 5 10 15

Gly Leu

<210> 79

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro

1 5 10 15

Gly Leu Ile

<210> 80

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro

1 5 10 15

Gly Leu Ile Gly

20

<210> 81

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr

1 5

<210> 82

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 83

<211> 11

<212> PRT

<213>

Homo sapiens

<400> 83

Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn

1 5 10

<210> 84

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 84

Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg

1 5 10

<210> 85

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser

1 5 10

<210> 86

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu

1 5 10

<210> 87

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 87

Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro

1 5 10 15

<210> 88

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 88

Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly

1 5 10 15

<210> 89

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 89

Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly

1 5 10 15

Leu

<210> 90

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 90

Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly

1 5 10 15

Leu Ile

<210> 91

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 91

Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly

1 5 10 15

Leu Ile Gly

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 92

Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val

1 5

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn

1 5 10

<210> 94

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 94

Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg

1 5 10

<210> 95

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser

1 5 10

<210> 96

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu

1 5 10

<210> 97

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro

1 5 10

<210> 98

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly

1 5 10 15

<210> 99

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu

1 5 10 15

<210> 100

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 100

Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu

1 5 10 15

Ile

<210> 101

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 101

Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu

1 5 10 15

Ile Gly

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 102

Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn

1 5

<210> 103

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 103

Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg

1 5 10

<210> 104

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser

1 5 10

<210> 105

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu

1 5 10

<210> 106

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 106

Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro

1 5 10

<210> 107

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 107

Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly

1 5 10

<210> 108

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu

1 5 10 15

<210> 109

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile

1 5 10 15

<210> 110

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110

Met His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile

1 5 10 15

Gly

<210> 111

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg

1 5

<210> 112

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser

1 5 10

<210> 113

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 113

His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu

1 5 10

<210> 114

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 114

His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro

1 5 10

<210> 115

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 115

His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly

1 5 10

<210> 116

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 116

His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu

1 5 10

<210> 117

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 117

His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile

1 5 10 15

<210> 118

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 118

His Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly

1 5 10 15

<210> 119

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser

1 5

<210> 120

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 120

Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu

1 5 10

<210> 121

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro

1 5 10

<210> 122

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly

1 5 10

<210> 123

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 123

Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu

1 5 10

<210> 124

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile

1 5 10

<210> 125

<211> 15

<212> PRT

<213>

> Homo sapiens

<400> 125

Thr Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly

1 5 10 15

<210> 126

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 126

Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu

1 5

<210> 127

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 127

Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro

1 5 10

<210> 128

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 128

Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly

1 5 10

<210> 129

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 129

Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu

1 5 10

<210> 130

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile

1 5 10

<210> 131

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

Val Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly

1 5 10

<210> 132

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro

1 5

<210> 133

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 133

Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly

1 5 10

<210> 134

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu

1 5 10

<210> 135

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile

1 5 10

<210> 136

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 136

Asn Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly

1 5 10

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly

1 5

<210> 138

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu

1 5 10

<210> 139

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 139

Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile

1 5 10

<210> 140

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

Gly Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly

1 5 10

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 141

Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu

1 5

<210> 142

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 142

Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile

1 5 10

<210> 143

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

Tyr Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly

1 5 10

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile

1 5

<210> 145

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly

1 5 10

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 146

Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly

1 5

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 147

Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile

1 5

<210> 148

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 148

Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile

1 5 10

<210> 149

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 149

Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe

1 5 10

<210> 150

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys

1 5 10

<210> 151

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn

1 5 10

<210> 152

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln

1 5 10

<210> 153

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala

1 5 10 15

<210> 154

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser

1 5 10 15

<210> 155

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 155

Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser

1 5 10 15

Arg

<210> 156

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 156

Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser

1 5 10 15

Arg Pro

<210> 157

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 157

Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser

1 5 10 15

Arg Pro Tyr

<210> 158

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser

1 5 10 15

Arg Pro Tyr Asn

20

<210> 159

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 159

Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser

1 5 10 15

Arg Pro Tyr Asn Ile

20

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 160

Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile

1 5

<210> 161

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 161

Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe

1 5 10

<210> 162

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 162

Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys

1 5 10

<210> 163

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn

1 5 10

<210> 164

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 164

Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln

1 5 10

<210> 165

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala

1 5 10

<210> 166

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

Glu Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser

1 5 10 15

<210> 167

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

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

1 5 10 15

<210> 168

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

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

1 5 10 15

Pro

<210> 169

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

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

1 5 10 15

Pro Tyr

<210> 170

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

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

1 5 10 15

Pro Tyr Asn

<210> 171

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 171

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

1 5 10 15

Pro Tyr Asn Ile

20

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 172

Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe

1 5

<210> 173

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys

1 5 10

<210> 174

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn

1 5 10

<210> 175

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 175

Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln

1 5 10

<210> 176

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 176

Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala

1 5 10

<210> 177

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 177

Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser

1 5 10

<210> 178

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 178

Val Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg

1 5 10 15

<210> 179

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 179

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

1 5 10 15

<210> 180

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 180

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 181

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 181

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

1 5 10 15

Tyr Asn

<210> 182

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 182

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

1 5 10 15

Tyr Asn Ile

<210> 183

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys

1 5

<210> 184

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn

1 5 10

<210> 185

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 185

Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln

1 5 10

<210> 186

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 186

Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala

1 5 10

<210> 187

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser

1 5 10

<210> 188

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg

1 5 10

<210> 189

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 189

Gly Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5 10 15

<210> 190

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 190

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

1 5 10 15

<210> 191

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 191

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

1	5	10	15
Asn			

<210> 192

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 192

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

1	5	10	15
Asn Ile			

<210> 193

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 193

Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn

1	5
---	---

<210> 194

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 194

Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln

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

<210> 195

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala

1 5 10

<210> 196

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 196

Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser

1 5 10

<210> 197

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 197

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

1 5 10

<210> 198

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5 10

<210> 199

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 199

Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 200

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 200

Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn

1 5 10 15

<210> 201

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 201

Asp Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn

1 5 10 15

Ile

<210> 202

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 202

Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln

1 5

<210> 203

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 203

Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala

1 5 10

<210> 204

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 204

Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser

1 5 10

<210> 205

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 205

Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg

1 5 10

<210> 206

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 206

Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5 10

<210> 207

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 207

Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr

1 5 10

<210> 208

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 208

Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn

1 5 10 15

<210> 209

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 209

Thr Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile

1 5 10 15

<210> 210

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 210

Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala

1 5

<210> 211

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 211

Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser

1 5 10

<210> 212

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg

1 5 10

<210> 213

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5 10

<210> 214

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 214

Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr

1 5 10

<210> 215

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn

1 5 10

<210> 216

<211> 15

<212> PRT

<213>

> Homo sapiens

<400> 216

Leu Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile

1 5 10 15

<210> 217

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 217

Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser

1 5

<210> 218

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 218

Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg

1 5 10

<210> 219

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 219

Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5 10

<210> 220

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 220

Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr

1 5 10

<210> 221

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 221

Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn

1 5 10

<210> 222

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 222

Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile

1 5 10

<210> 223

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 223

Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg

1 5

<210> 224

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 224

Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5 10

<210> 225

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 225

Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr

1 5 10

<210> 226

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 226

Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn

1 5 10

<210> 227

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 227

Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile

1 5 10

<210> 228

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 228

Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5

<210> 229

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 229

Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr

1 5 10

<210> 230

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 230

Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn

1 5 10

<210> 231

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 231

Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile

1 5 10

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 232

Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr

1 5

<210> 233

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 233

Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn

1 5 10

<210> 234

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 234

Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile

1 5 10

<210> 235

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 235

Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn

1 5

<210> 236

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 236

Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile

1 5 10

<210> 237

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 237

Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile

1 5

<210> 238

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 238

Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu

1 5

<210> 239

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 239

Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr

1 5 10

<210> 240

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 240

Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg

1 5 10

<210> 241

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 241

Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr

1 5 10

<210> 242

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 242

Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr

1 5 10

<210> 243

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 243

Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser

1 5 10

<210> 244

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 244

Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser

1 5 10 15

<210> 245

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 245

Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe

1 5 10 15

<210> 246

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 246

Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe

1 5 10 15

Val

<210> 247

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 247

Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe

1 5 10 15

Val Asn

<210> 248

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 248

Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe

1 5 10 15

Val Asn Met

<210> 249

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 249

Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe

1 5 10 15

Val Asn Met Glu

20

<210> 250

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 250

Pro Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe

1 5 10 15

Val Asn Met Glu Arg

20

<210> 251

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 251

Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr

1 5

<210> 252

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 252

Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg

1 5 10

<210> 253

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 253

Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr

1 5 10

<210> 254

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 254

Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr

1 5 10

<210> 255

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 255

Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser

1 5 10

<210> 256

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 256

Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser

1 5 10

<210> 257

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 257

Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe

1 5 10 15

<210> 258

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 258

Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val

1 5 10 15

<210> 259

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 259

Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val

1 5 10 15

Asn

<210> 260

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 260

Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val

1 5 10 15

Asn Met

<210> 261

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 261

Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val

1 5 10 15

Asn Met Glu

<210> 262

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 262

Thr Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val

1 5 10 15

Asn Met Glu Arg

20

<210> 263

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 263

Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg

1 5

<210> 264

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 264

Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr

1 5 10

<210> 265

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 265

Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr

1 5 10

<210> 266

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 266

Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser

1 5 10

<210> 267

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 267

Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser

1 5 10

<210> 268

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 268

Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe

1 5 10

<210> 269

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 269

Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val

1 5 10 15

<210> 270

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 270

Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn

1 5 10 15

<210> 271

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 271

Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn

1 5 10 15

Met

<210> 272

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 272

Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn

1 5 10 15

Met Glu

<210> 273

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 273

Lys Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn

1 5 10 15

Met Glu Arg

<210> 274

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 274

Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr

1 5

<210> 275

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 275

Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr

1 5 10

<210> 276

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 276

Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser

1 5 10

<210> 277

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 277

Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser

1 5 10

<210> 278

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 278

Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe

1 5 10

<210> 279

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 279

Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val

1 5 10

<210> 280

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 280

Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn

1 5 10 15

<210> 281

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 281

Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met

1 5 10 15

<210> 282

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 282

Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met

1 5 10 15

Glu

<210> 283

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 283

Ser Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met

1 5 10 15

Glu Arg

<210> 284

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 284

Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr

1 5

<210> 285

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 285

Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser

1 5 10

<210> 286

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 286

Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser

1 5 10

<210> 287

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 287

Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe

1 5 10

<210> 288

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 288

Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val

1 5 10

<210> 289

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 289

Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn

1 5 10

<210> 290

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 290

Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met

1 5 10 15

<210> 291

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 291

Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu

1 5 10 15

<210> 292

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 292

Asp Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu

1 5 10 15

Arg

<210> 293

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 293

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser

1 5

<210> 294

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 294

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser

1 5 10

<210> 295

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 295

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe

1 5 10

<210> 296

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 296

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val

1 5 10

<210> 297

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 297

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn

1 5 10

<210> 298

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 298

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met

1 5 10

<210> 299

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 299

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu

1 5 10 15

<210> 300

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 300

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg

1 5 10 15

<210> 301

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 301

Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser

1 5

<210> 302

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 302

Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe

1 5 10

<210> 303

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 303

Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val

1 5 10

<210> 304

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 304

Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn

1 5 10

<210> 305

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 305

Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met

1 5 10

<210> 306

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 306

Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu

1 5 10

<210> 307

<211> 15

<212> PRT

<213>

> Homo sapiens

<400> 307

Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg

1 5 10 15

<210> 308

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 308

Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe

1 5

<210> 309

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 309

Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val

1 5 10

<210> 310

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 310

Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn

1 5 10

<210> 311

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 311

Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met

1 5 10

<210> 312

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 312

Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu

1 5 10

<210> 313

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 313

Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg

1 5 10

<210> 314

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 314

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val

1 5

<210> 315

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 315

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn

1 5 10

<210> 316

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 316

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met

1 5 10

<210> 317

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 317

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu

1 5 10

<210> 318

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 318

Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg

1 5 10

<210> 319

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 319

Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn

1 5

<210> 320

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 320

Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met

1 5 10

<210> 321

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 321

Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu

1 5 10

<210> 322

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 322

Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg

1 5 10

<210> 323

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 323

Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met

1 5

<210> 324

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 324

Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu

1 5 10

<210> 325

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 325

Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg

1 5 10

<210> 326

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 326

Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu

1 5

<210> 327

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 327

Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg

1 5 10

<210> 328

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 328

Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg

1 5

<210> 329

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 329

Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile

1 5

<210> 330

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 330

Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala

1 5 10

<210> 331

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 331

Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys

1 5 10

<210> 332

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 332

Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val

1 5 10

<210> 333

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 333

Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser

1 5 10

<210> 334

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 334

Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser

1 5 10

<210> 335

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 335

Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe

1 5 10 15

<210> 336

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 336

Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro

1 5 10 15

<210> 337

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 337

Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro

1 5 10 15

Ser

<210> 338

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 338

Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro

1 5 10 15

Ser Ile

<210> 339

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 339

Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro

1 5 10 15

Ser Ile Arg

<210> 340

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 340

Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro

1 5 10 15

Ser Ile Arg Pro

20

<210> 341

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 341

Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro

1 5 10 15

Ser Ile Arg Pro Ile

20

<210> 342

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 342

Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro

1 5 10 15

Ser Ile Arg Pro Ile Tyr

20

<210> 343

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 343

Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro

1 5 10 15

Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu

20

<210> 344

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 344

Gln Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro

1 5 10 15

Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr

20

<210> 345

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 345

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala

1 5

<210> 346

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 346

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys

1 5 10

<210> 347

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 347

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val

1 5 10

<210> 348

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 348

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser

1 5 10

<210> 349

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 349

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser

1 5 10

<210> 350

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 350

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe

1 5 10

<210> 351

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 351

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro

1 5 10 15

<210> 352

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 352

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser

1 5 10 15

<210> 353

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 353

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser

1 5 10 15

Ile

<210> 354

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 354

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser

1 5 10 15

Ile Arg

<210> 355

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 355

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser

1 5 10 15

Ile Arg Pro

<210> 356

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 356

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser

1 5 10 15

Ile Arg Pro Ile

20

<210> 357

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<

<400> 357

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser

1 5 10 15

Ile Arg Pro Ile Tyr

20

<210> 358

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 358

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser

1 5 10 15

Ile Arg Pro Ile Tyr Leu

20

<210> 359

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 359

Ala Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser

1 5 10 15

Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr

20

<210> 360

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 360

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys

1 5

<210> 361

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 361

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val

1 5 10

<210> 362

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 362

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser

1 5 10

<210> 363

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 363

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser

1 5 10

<210> 364

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 364

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe

1 5 10

<210> 365

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 365

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro

1 5 10

<210> 366

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 366

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser

1 5 10 15

<210> 367

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 367

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile

1 5 10 15

<210> 368

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 368

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile

1 5 10 15

Arg

<210> 369

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 369

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile

1 5 10 15

Arg Pro

<210> 370

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 370

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile

1 5 10 15

Arg Pro Ile

<210> 371

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 371

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile

1 5 10 15

Arg Pro Ile Tyr

20

<210> 372

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 372

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile

1 5 10 15

Arg Pro Ile Tyr Leu

20

<210> 373

<211> 22

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 373

Asn Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile

1 5 10 15

Arg Pro Ile Tyr Leu Thr

20

<210> 374

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 374

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val

1 5

<210> 375

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 375

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser

1 5 10

<210> 376

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 376

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser

1 5 10

<210> 377

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 377

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe

1 5 10

<210> 378

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 378

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro

1 5 10

<210> 379

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 379

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser

1 5 10

<210> 380

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 380

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile

1 5 10 15

<210> 381

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 381

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg

1 5 10 15

<210> 382

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 382

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg

1 5 10 15

Pro

<210> 383

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 383

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg

1 5 10 15

Pro Ile

<210> 384

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 384

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg

1 5 10 15

Pro Ile Tyr

<210> 385

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 385

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg

1 5 10 15

Pro Ile Tyr Leu

20

<210> 386

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 386

Arg Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg

1 5 10 15

Pro Ile Tyr Leu Thr

20

<210> 387

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 387

Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser

1 5

<210> 388

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 388

Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser

1 5 10

<210> 389

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 389

Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe

1 5 10

<210> 390

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 390

Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro

1 5 10

<210> 391

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 391

Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser

1 5 10

<210> 392

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 392

Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile

1 5 10

<210> 393

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 393

Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg

1 5 10 15

<210> 394

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 394

Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro

1 5 10 15

<210> 395

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 395

Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro

1 5 10 15

Ile

<210> 396

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 396

Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro

1 5 10 15

Ile Tyr

<210> 397

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 397

Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro

1 5 10 15

Ile Tyr Leu

<210> 398

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 398

Ser Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro

1 5 10 15

Ile Tyr Leu Thr

20

<210> 399

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 399

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser

1 5

<210> 400

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 400

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe

1 5 10

<210> 401

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 401

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro

1 5 10

<210> 402

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 402

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser

1 5 10

<210> 403

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 403

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile

1 5 10

<210> 404

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 404

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg

1 5 10

<210> 405

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 405

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro

1 5 10 15

<210> 406

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 406

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile

1 5 10 15

<210> 407

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 407

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile

1 5 10 15

Tyr

<210> 408

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 408

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile

1 5 10 15

Tyr Leu

<210> 409

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 409

Pro Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile

1 5 10 15

Tyr Leu Thr

<210> 410

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 410

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe

1 5

<210> 411

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 411

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro

1 5 10

<210> 412

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 412

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser

1 5 10

<210> 413

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 413

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile

1 5 10

<210> 414

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 414

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg

1 5 10

<210> 415

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 415

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro

1 5 10

<210> 416

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 416

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile

1 5 10 15

<210> 417

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 417

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 418

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 418

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr

1 5 10 15

Leu

<210> 419

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 419

Leu Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr

1 5 10 15

Leu Thr

<210> 420

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 420

Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro

1 5

<210> 421

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 421

Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser

1 5 10

<210> 422

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 422

Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile

1 5 10

<210> 423

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 423

Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg

1 5 10

<210> 424

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 424

Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro

1 5 10

<210> 425

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 425

Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile

1 5 10

<210> 426

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 426

Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 427

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 427

Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu

1 5 10 15

<210> 428

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 428

Pro Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu

1 5 10 15

Thr

<210> 429

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 429

Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser

1 5

<210> 430

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 430

Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile

1 5 10

<210> 431

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 431

Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg

1 5 10

<210> 432

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 432

Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro

1 5 10

<210> 433

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 433

Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile

1 5 10

<210> 434

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 434

Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr

1 5 10

<210> 435

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 435

Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu

1 5 10 15

<210> 436

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 436

Ile Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr

1 5 10 15

<210> 437

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 437

Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile

1 5

<210> 438

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 438

Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg

1 5 10

<210> 439

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 439

Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro

1 5 10

<210> 440

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 440

Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile

1 5 10

<210> 441

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 441

Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr

1 5 10

<210> 442

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 442

Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu

1 5 10

<210> 443

<211> 15
 <212> PRT
 <213>
 > Homo sapiens
 <400> 443
 Ala Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr
 1 5 10 15
 <210> 444
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 444
 Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg
 1 5
 <210> 445
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 445
 Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro
 1 5 10
 <210> 446
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 446

 Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile
 1 5 10
 <210> 447
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 447
 Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr

1 5 10

<210> 448

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 448

Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu

1 5 10

<210> 449

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 449

Lys Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr

1 5 10

<210> 450

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 450

Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro

1 5

<210> 451

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 451

Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile

1 5 10

<210> 452

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 452

Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr

1 5 10

<210> 453

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 453

Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu

1 5 10

<210> 454

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 454

Val Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr

1 5 10

<210> 455

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 455

Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile

1 5

<210> 456

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 456

Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr

1 5 10

<210> 457

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 457

Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu

1 5 10

<210> 458

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 458

Ser Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr

1 5 10

<210> 459

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 459

Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr

1 5

<210> 460

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 460

Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu

1 5 10

<210> 461

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 461

Ser Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr

1 5 10

<210> 462

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 462

Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu

1 5

<210> 463

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 463

Phe Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr

1 5 10

<210> 464

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 464

Pro Ser Ile Arg Pro Ile Tyr Leu Thr

1 5

<210> 465

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 465

Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr

1 5

<210> 466

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 466

Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe

1 5 10

<210> 467

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 467

Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg

1 5 10

<210> 468

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 468

Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn

1 5 10

<210> 469

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 469

Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln

1 5 10

<210> 470

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 470

Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala

1 5 10

<210> 471

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 471

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

1 5 10 15

<210> 472

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 472

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

1 5 10 15

<210> 473

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 473

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

1 5 10 15

Pro

<210> 474

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 474

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

1 5 10 15

Pro Tyr

<210> 475

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 475

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

1 5 10 15

Pro Tyr Ser

<210> 476

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 476

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

1 5 10 15

Pro Tyr Ser Phe

20

<210> 477

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 477

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

1 5 10 15

Pro Tyr Ser Phe Tyr

20

<210> 478

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 478

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe

1 5

<210> 479

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 479

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg

1 5 10

<210> 480

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 480

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn

1 5 10

<210> 481

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 481

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln

1 5 10

<210> 482

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 482

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala

1 5 10

<210> 483

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 483

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

1 5 10

<210> 484

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 484

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

1 5 10 15

<210> 485

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 485

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5 10 15

<210> 486

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 486

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5 10 15

Tyr

<210> 487

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 487

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5 10 15

Tyr Ser

<210> 488

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 488

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5 10 15

Tyr Ser Phe

<210> 489

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 489

Val Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5 10 15

Tyr Ser Phe Tyr

20

<210> 490

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 490

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg

1 5

<210> 491

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 491

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn

1 5 10

<210> 492

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 492

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln

1 5 10

<210> 493

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 493

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala

1 5 10

<210> 494

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 494

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

1 5 10

<210> 495

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 495

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

1 5 10

<210> 496

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 496

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5 10 15

<210> 497

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 497

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 498

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 498

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr

1 5 10 15

Ser

<210> 499

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 499

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr

1 5 10 15

Ser Phe

<210> 500

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 500

Glu Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr

1 5 10 15

Ser Phe Tyr

<210> 501

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 501

Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn

1 5

<210> 502

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 502

Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln

1 5 10

<210> 503

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 503

Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala

1 5 10

<210> 504

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 504

Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser

1 5 10

<210> 505

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 505

Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg

1 5 10

<210> 506

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 506

Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5 10

<210> 507

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 507

Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr

1 5 10 15

<210> 508

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 508

Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser

1 5 10 15

<210> 509

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 509

Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser

1 5 10 15

Phe

<210> 510

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 510

Asp Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser

1 5 10 15

Phe Tyr

<210> 511

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 511

Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln

1 5

<210> 512

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 512

Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala

1 5 10

<210> 513

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 513

Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser

1 5 10

<210> 514

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 514

Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg

1 5 10

<210> 515

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 515

Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5 10

<210> 516

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 516

Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr

1 5 10

<210> 517

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 517

Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser

1 5 10 15

<210> 518

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 518

Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe

1 5 10 15

<210> 519

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 519

Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe

1 5 10 15

Tyr

<210> 520

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 520

Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala

1 5

<210> 521

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 521

Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser

1 5 10

<210> 522

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 522

Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg

1 5 10

<210> 523

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 523

Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5 10

<210> 524

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 524

Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr

1 5 10

<210> 525

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 525

Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser

1 5 10

<210> 526

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 526

Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe

1 5 10 15

<210> 527

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 527

Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr

1 5 10 15

<210> 528

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 528

Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser

1 5

<210> 529

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 529

Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg

1 5 10

<210> 530

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 530

Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5 10

<210> 531

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 531

Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr

1 5 10

<210> 532

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 532

Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser

1 5 10

<210> 533

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 533

Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe

1 5 10

<210> 534

<211> 15

<212> PRT

<213

> Homo sapiens

<400> 534

Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr

1 5 10 15

<210> 535

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 535

Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg

1 5

<210> 536

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 536

Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5 10

<210> 537

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 537

Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr

1 5 10

<210> 538

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 538

Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser

1 5 10

<210> 539

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 539

Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe

1 5 10

<210> 540

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 540

Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr

1 5 10

<210> 541

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 541

Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro

1 5

<210> 542

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 542

Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr

1 5 10

<210> 543

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 543

Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser

1 5 10

<210> 544

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 544

Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe

1 5 10

<210> 545

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 545

Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr

1 5 10

<210> 546

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 546

Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr

1 5

<210> 547

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 547

Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser

1 5 10

<210> 548

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 548

Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe

1 5 10

<210> 549

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 549

Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr

1 5 10

<210> 550

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 550

Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser

1 5

<210> 551

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 551

Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe

1 5 10

<210> 552

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 552

Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr

1 5 10

<210> 553

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 553

Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe

1 5

<210> 554

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 554

Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr

1 5 10

<210> 555

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 555

Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr

1 5

<210> 556

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 556

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe

1 5

<210> 557

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 557

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu

1 5 10

<210> 558

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 558

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val

1 5 10

<210> 559

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 559

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr

1 5 10

<210> 560

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 560

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser

1 5 10

<210> 561

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 561

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn

1 5 10

<210> 562

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 562

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys

1 5 10 15

<210> 563

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 563

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys

1 5 10 15

<210> 564

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 564

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys

1 5 10 15

Gln

<210> 565

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 565

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys

1 5 10 15

Gln Thr

<210> 566

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 566

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys

1 5 10 15

Gln Thr Pro

<210> 567

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 567

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys

1 5 10 15

Gln Thr Pro Leu

20

<210> 568

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 568

Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys

1 5 10 15

Gln Thr Pro Leu Gly

20

<210> 569

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 569

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu

1 5

<210> 570

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 570

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val

1 5 10

<210> 571

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 571

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr

1 5 10

<210> 572

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 572

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser

1 5 10

<210> 573

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 573

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn

1 5 10

<210> 574

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 574

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys

1 5 10

<210> 575

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 575

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys

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

<210> 576

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 576

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

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

<210> 577

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 577

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

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

Thr

<210> 578

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 578

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

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

Thr Pro

<210> 579

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 579

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

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

Thr Pro Leu

<210> 580

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 580

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

1 5 10 15

Thr Pro Leu Gly

20

<210> 581

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 581

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val

1 5

<210> 582

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 582

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr

1 5 10

<210> 583

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 583

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser

1 5 10

<210> 584

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 584

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn

1 5 10

<210> 585

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 585

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys

1 5 10

<210> 586

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 586

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

1 5 10

<210> 587

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 587

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln

1 5 10 15

<210> 588

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 588

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr

1 5 10 15

<210> 589

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 589

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr

1 5 10 15

Pro

<210> 590

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 590

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr

1 5 10 15

Pro Leu

<210> 591

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 591

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr

1 5 10 15

Pro Leu Gly

<210> 592

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 592

Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr

1 5

<210> 593

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 593

Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser

1 5 10

<210> 594

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 594

Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn

1 5 10

<210> 595

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 595

Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys

1 5 10

<210> 596

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 596

Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys

1 5 10

<210> 597

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 597

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

1 5 10

<210> 598

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 598

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

1 5 10 15

<210> 599

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 599

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

1 5 10 15

<210> 600

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 600

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

1 5 10 15

Leu

<210> 601

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 601

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

1 5 10 15

Leu Gly

<210> 602

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 602

Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser

1 5

<210> 603

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 603

Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn

1 5 10

<210> 604

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 604

Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys

1 5 10

<210> 605

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 605

Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys

1 5 10

<210> 606

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 606

Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln

1 5 10

<210> 607

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 607

Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr

1 5 10

<210> 608

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 608

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

1 5 10 15

<210> 609

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 609

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

1 5 10 15

<210> 610

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 610

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

1 5 10 15

Gly

<210> 611

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 611

Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn

1 5

<210> 612

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 612

Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys

1 5 10

<210> 613

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 613

Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys

1 5 10

<210> 614

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 614

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

1 5 10

<210> 615

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 615

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

1 5 10

<210> 616

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 616

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

1 5 10

<210> 617

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 617

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

1 5 10 15

<210> 618

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 618

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

1 5 10 15

<210> 619

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 619

Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys

1 5

<210> 620

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 620

Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys

1 5 10

<210> 621

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 621

Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln

1 5 10

<210> 622

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 622

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

1 5 10

<210> 623

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 623

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

1 5 10

<210> 624

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 624

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

1 5 10

<210> 625

<211> 15

<212> PRT

<213

> Homo sapiens

<400> 625

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

1 5 10 15

<210> 626

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 626

Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys

1 5

<210> 627

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 627

Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln

1 5 10

<210> 628

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 628

Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr

1 5 10

<210> 629

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 629

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

1 5 10

<210> 630

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 630

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

1 5 10

<210> 631

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 631

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

1 5 10

<210> 632

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 632

Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln

1 5

<210> 633

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 633

Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr

1 5 10

<210> 634

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 634

Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro

1 5 10

<210> 635

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 635

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

1 5 10

<210> 636

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 636

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

1 5 10

<210> 637

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 637

Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr

1 5

<210> 638

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 638

Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro

1 5 10

<210> 639

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 639

Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu

1 5 10

<210> 640

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 640

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

1 5 10

<210> 641

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 641

Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro

1 5

<210> 642

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 642

Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu

1 5 10

<210> 643

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 643

Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly

1 5 10

<210> 644

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 644

Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu

1 5

<210> 645

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 645

Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly

1 5 10

<210> 646

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 646

Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly

1 5

<210> 647

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 647

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile

1 5

<210> 648

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 648

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg

1 5 10

<210> 649

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 649

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu

1 5 10

<210> 650

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 650

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His

1 5 10

<210> 651

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 651

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro

1 5 10

<210> 652

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 652

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr

1 5 10

<210> 653

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 653

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His

1 5 10 15

<210> 654

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 654

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr

1 5 10 15

<210> 655

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 655

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr

1 5 10 15

Ser

<210> 656

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 656

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr

1 5 10 15

Ser Ile

<210> 657

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 657

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr

1 5 10 15

Ser Ile Arg

<210> 658

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 658

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr

1 5 10 15

Ser Ile Arg Ser

20

<210> 659

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 659

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr

1 5 10 15

Ser Ile Arg Ser Thr

20

<210> 660

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 660

Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg

1 5

<210> 661

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 661

Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu

1 5 10

<210> 662

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 662

Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His

1 5 10

<210> 663

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 663

Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro

1 5 10

<210> 664

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 664

Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr

1 5 10

<210> 665

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 665

Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His

1 5 10

<210> 666

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 666

Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr

1 5 10 15

<210> 667

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 667

Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser

1 5 10 15

<210> 668

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 668

Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser

1 5 10 15

Ile

<210> 669

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 669

Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser

1 5 10 15

Ile Arg

<210> 670

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 670

Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser

1 5 10 15

Ile Arg Ser

<210> 671

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 671

Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser

1 5 10 15

Ile Arg Ser Thr

20

<210> 672

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 672

Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu

1 5

<210> 673

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 673

Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His

1 5 10

<210> 674

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 674

Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro

1 5 10

<210> 675

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 675

Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr

1 5 10

<210> 676

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 676

Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His

1 5 10

<210> 677

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 677

Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr

1 5 10

<210> 678

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 678

Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser

1 5 10 15

<210> 679

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 679

Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile

1 5 10 15

<210> 680

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 680

Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile

1 5 10 15

Arg

<210> 681

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 681

Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile

1 5 10 15

Arg Ser

<210> 682

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 682

Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile

1 5 10 15

Arg Ser Thr

<210> 683

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 683

Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His

1 5

<210> 684

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 684

Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro

1 5 10

<210> 685

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 685

Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr

1 5 10

<210> 686

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 686

Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His

1 5 10

<210> 687

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 687

Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr

1 5 10

<210> 688

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 688

Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser

1 5 10

<210> 689

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 689

Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile

1 5 10 15

<210> 690

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 690

Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg

1 5 10 15

<210> 691

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 691

Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg

1 5 10 15

Ser

<210> 692

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 692

Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg

1 5 10 15

Ser Thr

<210> 693

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 693

Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro

1 5

<210> 694

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 694

Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr

1 5 10

<210> 695

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 695

Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His

1 5 10

<210> 696

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 696

Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr

1 5 10

<210> 697

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 697

Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser

1 5 10

<210> 698

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 698

Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile

1 5 10

<210> 699

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 699

Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg

1 5 10 15

<210> 700

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 700

Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser

1 5 10 15

<210> 701

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 701

Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser

1 5 10 15

Thr

<210> 702

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 702

Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr

1 5

<210> 703

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 703

Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His

1 5 10

<210> 704

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 704

Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr

1 5 10

<210> 705

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 705

Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser

1 5 10

<210> 706

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 706

Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile

1 5 10

<210> 707

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 707

Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg

1 5 10

<210> 708

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 708

Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser

1 5 10 15

<210> 709

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 709

Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr

1 5 10 15

<210> 710

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 710

Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His

1 5

<210> 711

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 711

Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr

1 5 10

<210> 712

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 712

Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser

1 5 10

<210> 713

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 713

Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile

1 5 10

<210> 714

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 714

Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg

1 5 10

<210> 715

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 715

Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser

1 5 10

<210> 716

<211> 15

<212> PRT

<213

> Homo sapiens

<400> 716

Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr

1 5 10 15

<210> 717

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 717

Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr

1 5

<210> 718

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 718

Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser

1 5 10

<210> 719

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 719

Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile

1 5 10

<210> 720

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 720

Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg

1 5 10

<210> 721

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 721

Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser

1 5 10

<210> 722

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 722

Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr

1 5 10

<210> 723

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 723

Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser

1 5

<210> 724

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 724

Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile

1 5 10

<210> 725

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 725

Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg

1 5 10

<210> 726

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 726

Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser

1 5 10

<210> 727

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 727

Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr

1 5 10

<210> 728

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 728

Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile

1 5

<210> 729

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 729

Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg

1 5 10

<210> 730

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 730

Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser

1 5 10

<210> 731

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 731

Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr

1 5 10

<210> 732

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 732

Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg

1 5

<210> 733

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 733

Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser

1 5 10

<210> 734

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 734

Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr

1 5 10

<210> 735

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 735

His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser

1 5

<210> 736

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 736

His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr

1 5 10

<210> 737

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 737

Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr

1 5

<210> 738

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 738

Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu

1 5 10 15

His Ala Val

<210> 739

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 739

Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu

1 5 10 15

His Ala Val Gly

20

<210> 740

<211> 21

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 740

Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu

1 5 10 15

His Ala Val Gly Val

20

<210> 741

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 741

Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His

1 5 10 15

Ala Val

<210> 742

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 742

Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His

1 5 10 15

Ala Val Gly

<210> 743

<211> 20

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 743

Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His

1 5 10 15

Ala Val Gly Val

20

<210> 744

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 744

Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala

1 5 10 15

Val

<210> 745

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 745

Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala

1 5 10 15

Val Gly

<210> 746

<211> 19

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 746

Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala

1 5 10 15

Val Gly Val

<210> 747

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 747

Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val

1 5 10 15

<210> 748

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

748

Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val

1 5 10 15

Gly

<210> 749

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 749

Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val

1 5 10 15

Gly Val

<210> 750

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 750

Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val

1 5 10 15

<210> 751

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 751

Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly

1 5 10 15

<210> 752

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 752

Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly

1 5 10 15

Val

<210> 753

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 753

Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val

1 5 10

<210> 754

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 754

Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly

1 5 10 15

<210> 755

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 755

Leu Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val

1 5 10 15

<210> 756

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400>

> 756

Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val

1 5 10

<210> 757

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 757

Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly

1 5 10

<210> 758

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 758

Lys Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val

1 5 10 15

<210> 759

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 759

Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val

1 5 10

<210> 760

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 760

Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly

1 5 10

<210> 761

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 761

Asn Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val

1 5 10

<210>

762

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 762

Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val

1 5 10

<210> 763

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 763

Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly

1 5 10

<210> 764

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 764

Met Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val

1 5 10

<210> 765

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 765

Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val

1 5 10

<210> 766

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 766

Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly

1 5 10

<210> 767

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 767

Ala Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val

1 5 10

<210> 768

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 768

Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val

1 5

<210> 769

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 769

Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly

1 5 10

<210> 770

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 770

Ser His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val

1 5 10

<210> 771

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 771

His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly

1 5

<210> 772

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 772

His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val

1 5 10

<210> 773

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 773

Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val

1 5