(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0142521
(43) 공개일자 2020년12월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/10 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 19/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/10 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7031085
(22) 출원일자(국제) 2019년04월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년10월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/026307
(87) 국제공개번호 WO 2019/199661
국제공개일자 2019년10월17일
(30) 우선권주장
62/654,466 2018년04월08일 미국(US)

(71) 출원인
브림 바이오테크놀로지, 인코퍼레이티드
대만 11492 타이페이 네이후 디스트릭트 루이구앙 로드 레인 358 앨리 30 넘버 1 8층
(72) 발명자
리 프랭크 웬-치
미국 메사추세츠 01730 베드포드 미첼 그랜트 웨이 10
리 유안-밍
대만 타이페이 11492 네이후 디스트릭트 루이구앙 로드 레인 358 앨리 30 넘버 1 8층
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인와이에스장

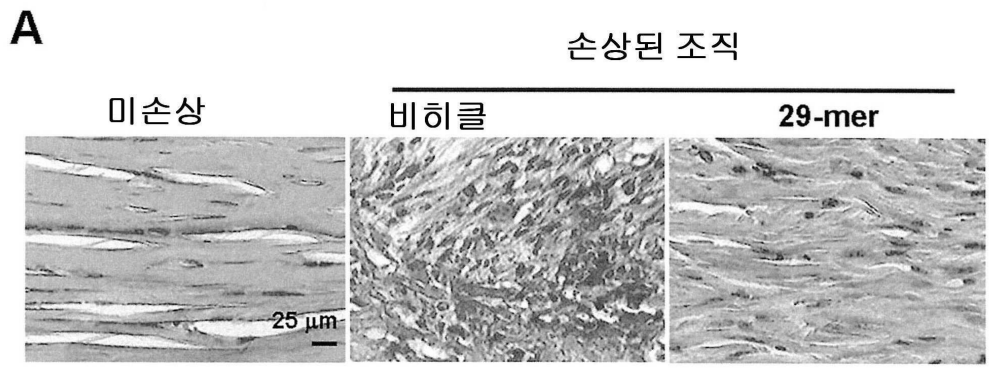
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **PEDF-유래 짧은 펩타이드의 힘줄 치유에의 적용**

(57) 요 약

힘줄 손상을 치료하는 방법은 PEDF-유래 짧은 펩타이드 (PDSP) 또는 PDSP의 변이체를 포함하는 제약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 PDSP는 인간 색소 상피-유래 인자 (PEDF)의 잔기 93-106을 포함하고, PDSP의 변이체는 PDSP의 세린-93, 알라닌-96, 글루타민-98, 아이소류신-103, 아이소류신-104, 및 아르기닌 106을 함유하며 다른 위치에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 함유하고, 잔기 위치 번호는 인간 PEDF에서의 잔기 위치 번호를 토대로 한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 19/04 (2018.01)
(72) 발명자
차오 여우-핑
대만 타이페이 10673 루즈벨트 로드 섹션 3 레인 283 앨리 14 넘버 16 5에프2
호 충-추안
대만 타이페이 110 신이 디스트릭트 용춘 종포 노스 로드 넘버 7 3층

명 세 서

청구범위

청구항 1

힘줄 손상을 치료하는 데 사용하기 위한 제약학적 조성물로서,

PEDF-유래 짧은 펩타이드 (PDSP) 또는 PDSP의 변이체를 포함하며, PDSP는 인간 색소 상피-유래 인자 (PEDF)의 잔기 93-106을 포함하고, PDSP의 변이체는 PDSP의 세린-93, 알라닌-96, 글루타민-98, 아이소류신-103, 아이소류신-104, 및 아르기닌 106을 함유하며 다른 위치에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 함유하고, 잔기 위치 번호는 인간 PEDF에서의 잔기 위치 번호를 토대로 하는, 제약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, PDSP는 S-X-X-A-X-Q/H-X-X-X-X-I/V-I-X-R (SEQ ID NO:5)의 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, PDSP는 SLGAEQRTESIIHR (SEQ ID NO:2)의 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, PDSP는 SLGAEQRTESIIHRALYYDLISSPDIHGT (SEQ ID NO:1)의 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, PDSP는 SEQ ID NO: 6 내지 75 중 어느 하나의 서열의 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 6

힘줄 손상을 치료하는 방법으로서,

PEDF-유래 짧은 펩타이드 (PDSP) 또는 PDSP의 변이체를 포함하는 제약학적 조성물을 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, PDSP는 인간 색소 상피-유래 인자 (PEDF)의 잔기 93-106을 포함하고, PDSP의 변이체는 PDSP의 세린-93, 알라닌-96, 글루타민-98, 아이소류신-103, 아이소류신-104, 및 아르기닌 106을 함유하며 다른 위치에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 함유하고, 잔기 위치 번호는 인간 PEDF에서의 잔기 위치 번호를 토대로 하는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, PDSP는 S-X-X-A-X-Q/H-X-X-X-X-I/V-I-X-R (SEQ ID NO:5)의 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, PDSP는 SLGAEQRTESIIHR (SEQ ID NO:2)의 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제6항에 있어서, PDSP는 SLGAEQRTESIIHRALYYDLISSPDIHGT (SEQ ID NO:1)의 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제6항에 있어서, PDSP는 SEQ ID NO: 6 내지 75 중 어느 하나의 서열의 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 PEDF-유래 펩타이드 및 손상 후 힘줄 치유에서 그것의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 힘줄은 조밀한 결합 조직을 함유하며 신체 이동의 제어에 결정적인 뼈에 근력을 전달한다. 힘줄 손상은 흔하며 자주 힘줄을 과도하게 늘림으로써 발생된다. 그러나, 힘줄은 그것의 무혈관성 및 무세포성으로 인해 중증의 손상 후의 자가 치유 능력은 제한되었다. 다른 유형의 결합 조직과 달리, 골수 중간엽 간질 세포 (BM-MSC)를 힘줄의 손상 부위로 이동시키는 것은 어렵다. 그러므로 힘줄의 수복은 느리고 상대적으로 어려운 과정이다.

[0003] 최근에, 힘줄 재생 및 수복을 가속화하기 위하여 세포 치료법-기반 접근법을 사용하기 위한 집중적인 노력이 이루어졌다. 힘줄 재생을 위한 적당한 세포 공급원을 제공하기 위해 성인 MSC가 얻어질 수 있다. 그러나, 세포 이식은 시간 소모적인 확장 과정을 필요로 한다. 더불어, 비용, 기술적 및 안전성 문제가 환자에게 이익을 제공하는 데 장애물이다. 힘줄 줄기/전구 세포 (TSPC) 증식을 자극하는 성장 인자가 힘줄 수복을 촉진하기 위한 대체 옵션이 될 수 있다. 최근 작업은 힘줄 말단에서 CD146 마커를 운반하는 TSPC가 결합 조직 성장 인자 (CTGF)를 국소적으로 제공한 후에 힘줄 상처에서 증식하도록 자극될 수 있는 것을 보여주었다. 혈소판-풍부 혈장 (PRP) 주사는 힘줄 손상 치유를 위한 혈소판 유래 성장 인자 (PDGF)의 잠재력을 수득하기 위한 또 다른 예이지만, 그 효과는, 아마도 제조시 저농도의 PDGF로 인해 제한된다. 더욱이, 성장 인자 치료는 급성 힘줄 손상에 대해 쉽게 이용 가능하여 세포 치료법의 대기 시간을 건너뛰게 한다.

[0004] 여러 성장 인자가 TSPC 증식을 유도하는 능력을 가진 것으로 보고되었다. 결합 조직 성장 인자 (CTGF)는 CD146+ TSPC의 클론생성 능력을 향상시키는 것으로 입증되었다. 섬유모세포 성장 인자 (FGF)-2는 경화증(Scleraxis, Scx) 및 SRY-박스 함유 유전자 9 (Sox9) 발현에 의해 표시된 TSPC의 성장을 촉진한다. 더불어, bFGF, 인슐린-유사 성장 인자 (IGF)-1, 및 PDGF-BB의 하이드로겔 조합이 힘줄 치유를 생체내에서 보조하기 위해 지방질-유래 중간엽 줄기 세포 (ASC)의 생존을 향상시킬 수 있는 것으로 보고되었다.

[0005] 색소 상피-유래 인자 (PEDF)는 대부분의 체조직에서 광범위하게 발현된다. PEDF는 여러 줄기/전구 세포 증식을 매개하는 것으로 보고되었다. 예를 들어, PEDF는 뉴런 전구 세포 및 인간 배아 줄기 세포의 증식을 자극하는 데 효과적이다. 최근의 연구는 PEDF 및 PEDF-유래 짧은 펩타이드 (PDSP)가 윤부(limbal) 줄기 세포, 근육 위성 세포(satellite cell), 및 간 줄기 세포의 증식을 자극할 수 있음을 추가로 입증하였다. 이들 관찰은 PDSP가 힘줄 손상을 포함한, 여러 유형의 조직 손상에 대한 유망한 잠재력을 가진 치료제일 수 있음을 시사한다.

발명의 내용

[0006] 발명의 한 측면은 힘줄 손상을 치료하기 위한 제약학적 조성물 또는 방법에 관한 것이다. 발명의 한 구체예에 따르는 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 PEDF-유래 짧은 펩타이드 (PDSP) 또는 PDSP의 변이체를 포함하는 제약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 PDSP는 인간 색소 상피-유래 인자 (PEDF)의 잔기 93-106을 포함하고, PDSP의 변이체는 PDSP의 세린-93, 알라닌-96, 글루타민-98, 아이소류신-103, 아이소류신-104, 및 아르기닌 106을 함유하며, 다른 위치에서 하나 이상의 아미노산 치환을 함유하고, 잔기 위치 번호는 인간 PEDF에서의 잔기 위치 번호를 토대로 한다. PDSP는 SEQ ID NO: 1 내지 75 중 어느 하나의 서열의 서열을 포함한다.

[0007] 발명의 다른 측면은 다음의 상세한 설명 및 첨부되는 청구범위로 드러날 것이다.

도면의 간단한 설명

[0008] 도 1은 뉴클레오스테민(nucleostemine)-양성 TSPC 증식에 미치는 29-mer 변이체의 영향을 도시한다. 일차 토끼 TSPC가 75T 세포 배양 플라스크에서 거의 합류까지 배양된 후 TSPC 마커, 뉴클레오스테민 (> 98%; *녹색*)으로의 면역염색에 의해 확인되었다. 핵은 Hoechst 33258 (*청색*)로 염색되었고 에피형광(epifluorescence) 현미경에 의해 시각화되었다. 뉴클레오스테민-양성 TSPC가 10 μM 29-mer 또는 그것의 변이체로 24시간 동안 처리되었다.

24시간 팽창 후 TSPC의 수는 세포 증식 검정 키트 (BioVision; catalog number: K307)로 검출되었다. PDSP로 처리된 TSPC가 100%로 설정되었다. 결과는 3개의 독립적인 실험의 평균 ± SE로서 표시된다.

도 2는 29-mer 변이체로 처리된 TSPC에서 사이클린 D1의 발현의 웨스턴 블롯 분석의 결과를 도시한다. 일차 토끼 TSPC가 10 μM 29-mer 또는 그것의 변이체로 24시간 동안 처리되었다. 3개의 독립적인 실험으로부터의 대표적인 블롯 (A) 및 SD로의 밀도 분석 (B)이 도시된다. 사이클린 D1 발현은 β-악틴에 대해 표준화되었다. *P < 0.01 대비 용매-처리된 세포. #P < 0.05 대비 29-mer-처리된 세포.

도 3은 수술 후 1주 후의 29-mer 변이체-처리된 힘줄의 조직학적 외관을 도시한다. H&E 염색에 의한 조직병리학적 분석의 대표적인 현미경사진. 고배율에서의 H&E-염색 섹션은 콜라겐 섬유 중에서 세포의 상대적 희소성을 포함한 미손상 힘줄 조직을 나타낸다. 손상된 영역은 지방 침착을 나타내는 황색 화살표, 고도의 세포성을 가진 구역을 나타내는 검은색 화살표 및 혈관을 나타내는 *에 의해 표시된 퇴화 및 염증을 나타낸다.

도 4는 아킬렌스건 치유에 미치는 29-mer 변이체/알긴산염 겔의 영향을 도시한다. (A) 고배율의 대표적인 H&E-염색된 세로 섹션은 비히클/알긴산염 및 29-mer/알긴산염으로 1주 동안 처리된 미손상 힘줄 조직 및 손상된 힘줄에서 핵 형태를 보여준다. (B) 조직병리학적 점수. 총 점수는 섬유 구조, 섬유 배열, 핵의 라운딩, 체류 세포 밀도 및 염증 (염증 세포의 침윤, 혈관신생 및 지방 침착)에 의해 결정되었다. 데이터는 평균 ± SE로서 기록된다. *P<0.0005 대비 비히클/알긴산염-처리된 힘줄; #P <0.05 대비 29-mer/알긴산염-처리된 힘줄.

도 5는 손상된 아킬레스건에서 CD146-양성 TSPC 팽창에 미치는 29-mer 변이체/알긴산염 겔의 영향을 도시한다. (A) 대표적인 CD146-염색된 세로 섹션. (원래 배율 x 200). (B) 손상된 힘줄 섹션 상의 200x 시야당 CD146-양성 TSPC의 수. 데이터는 평균 ± SE로서 기록된다. 6개 섹션/힘줄 시편으로부터 총 CD146+ 세포가 평가되었고, 각 그룹에 3마리의 래트가 있었다. *P<0.001 대비 비히클/알긴산염-처리된 힘줄; #P <0.001 대비 29-mer/알긴산염-처리된 힘줄.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 발명의 구체예들은 PEDF-유래 짧은 펩타이드 (PDSP)를 사용하는 힘줄 손상의 치료 방법에 관한 것이다. 인간 색소 상피-유래 인자 (PEDF)는 418개 아미노산을 함유하는 분비된 단백질로, 분자량은 약 50 kDa이다. PEDF는 많은 생물학적 기능을 가진 다기능성 단백질이다 (예컨대, 미국 특허 출원 공개 번호 2010/0047212 참조). PEDF의 상이한 펩타이드 영역이 상이한 기능에 기여하는 것으로 나타났다. 예를 들어, 34-mer 단편 (PEDF의 잔기 44-77)은 항-혈관형성 활성을 가지는 것으로 확인된 한편, 44-mer 단편 (PEDF의 잔기 78-121)은 신경영양 특성을 가지는 것으로 확인되었다.

[0010] 본 발명의 발명자들은 PEDF의 특정 짧은 펩타이드가 힘줄 손상을 치료하기 위해 사용될 수 있는 것을 발견하였다. 치료 효과는 CD146+ TSPC 팽창을 유도하는 이들 PDSP의 능력으로부터 발생하는 것이 추가로 발견되었다. $CD146^+$ TSPC는 래트 힘줄의 말초 영역에 분포하고 $CD146^+$ TSPC는 래트 슬개건의 상처 치유를 보조하는 것으로 나타났다.

[0011] 발명의 PDSP는 인간 PEDF 잔기 93 -121 (^{93}SLGAEQRTESIIHRALYYDLISSPDIHGT^{121}; SEQ ID NO:1)에 상응하는 펩타이드 영역을 기초로 한다. 이 29-mer를 기초로, 발명자들은 세린-93, 알라닌-96, 글루타민-98, 아이소류신-103, 아이소류신-104, 및 아르기닌-106이, 이들 잔기가 알라닌 (또는 알라닌-96의 경우 글리신)으로 개별적으로 대체되었을 때 활성의 상당한 손실에 의해 증명되는 바, 활성에 중요한 것을 확인하였다. 대조적으로, 29-mer에서 다른 잔기의 알라닌 (또는 글리신) 대체는 활성을 상당히 변화시키지 않았으며, 이것은 이들 다른 잔기 (즉, 잔기 94, 95, 97, 99-102, 105, 및 107-121)에서의 아미노산 치환 (특히, 상동성 아미노산 치환)을 가지는 PDSP 변이체가 또한 힘줄 손상을 예방 및/또는 치료하기 위해 사용될 수 있는 것을 시사한다.

[0012] 이들 결과는 항통각 효과(antinociceptive effect)를 함유한 코어 펩타이드가 잔기 93 - 106 (^{93}SLGAEQRTESIIHR^{106}; SEQ ID NO:2)을 포함하는 영역에 있음을 나타낸다. 그러므로, 힘줄 손상에 대한 치료 활성을 가지는 가장 짧은 PDSP 펩타이드는 14-mer일 수 있다. 기술분야의 숙련된 사람은 이 코어 펩타이드에 대한, C 및/또는 N 말단에서의 추가적인 아미노산의 첨가가 이 활성에 영향을 미치지 않아야 하는 것을 인정하게 될 것이다. 즉, 발명의 PDSP는 인간 PEDF의 잔기 93-106 (-)을 포함하는 임의의 펩타이드일 수 있다. 그러므로, 발명에 대한 PDSP 펩타이드는 실험에서 사용된 29-mer를 포함하여, 14-mer, 15-mer, 16-mer, 등일 수

있다.

[0013] 나아가, 상기에서 주지된 것과 같이, 이들 짧은 펩타이드 내에서의 치환은 중요한 잔기 (세린-93, 알라닌-96, 글루타민-98, 아이소류신-103, 아이소류신-104, 및 아르기닌-106)가 보존되는 한, 활성을 보유할 수 있다. 더불어, 마우스 변이체 (인간 서열과 비교하여 2개의 치환: 히스티딘-98 및 발린-103을 가짐)가 또한 활성이다. 상응하는 마우스 서열은: mo-29mer (SLGAEHRTESVIHRALYYDLITNPDIHST, SEQ ID NO: 3) 및 mo-14mer (SLGAEHRTESVIHR, SEQID NO: 4)이다. 그러므로, 활성 코어에 대한 유전자 서열은 (^{93}**S**-X-X-**A**-X-**Q**/H-X-X-X-X-**I/V**-**I**-X-**R**^{106}, 여기서 X는 임의의 아미노산 잔기를 나타냄; SEQ ID NO: 5)이다.

[0014] 발명의 PDSP 펩타이드는 단백질/펩타이드 발현 시스템을 사용하여 화학적으로 합성 또는 발현될 수 있다. 이들 PDSP 펩타이드는 힘줄 손상의 치료를 위한 제약학적 조성물에 사용될 수 있다. 제약학적 조성물은 임의의 제약학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있고, 제약학적 조성물은 투여, 예컨대 국소 적용, 경구 적용, 주사, 등에 적합한 형태로 제제화될 수 있다. 이러한 적용을 위한 다양한 제제가 기술분야에 알려져 있고 발명의 구체예와 함께 사용될 수 있다.

[0015] 발명의 일부 구체예는 대상체 (예컨대, 인간, 애완동물, 또는 다른 대상체)에서 힘줄 손상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에서 사용되는 바, 용어 "치료하다" 또는 "치료하는"은 전체적인 치료를 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있는, 질병의 부분 또는 전체 개선을 포함한다. 방법은 대상체에 제약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 여기서 제약학적 조성물은 유효량의 발명의 PDSP (PDSP의 활성 변이체를 포함함)을 포함한다. 기술분야의 숙련된 사람은 유효량이 대상체의 상태 (예컨대, 체중, 나이, 등), 투여 경로, 및 기타 인자들에 따라 좌우될 것임을 인정할 것이다. 이러한 유효량을 찾는 것은 단지 기본적인 기법만을 포함하며 기술분야의 숙련된 사람은 유효량을 찾기 위한 독창적인 노력 또는 불필요한 실험을 필요로 하지 않을 것이다.

[0016] 발명의 구체예들은 다음의 특정 실시예로 예시될 것이다. 특정 실시예에서, 29mer (SEQ ID NO:1)가 사용된다. 그러나, 다른 PDSP (예컨대, 14mer, SEQ ID NO:2 또는 SEQ ID NO:3, 등)가 또한 동일한 결과를 이루기 위해 사용될 수 있다. 기술분야의 숙련된 사람은 이들 실시예가 단지 예시를 위한 것이고 변화 및 변형이 발명의 범주로부터 벗어나지 않으면서 가능한 것을 인정할 것이다.

[0017] 물질 및 방법

[0018] 둘베코 변형 이글스 배지 (DMEM), 소 태아 혈청 (FBS), 항생물질-항진균 용액, 및 트립신을 Invitrogen (Carlsbad, CA, USA)으로부터 구입하였다. 5-브로모-2'-데옥시우리딘 (BrdU), 인슐린-트랜스페린-소디움 셀레나이트 (ITSE) 배지 보충물, Hoechst 33258 염료, 알긴산 나트륨염, 및 모든 화학물질은 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA)로부터였다. 디스파제 II 및 콜라게나제 I을 Roche (Indianapolis, IN, USA)로부터 얻었다. 항-BrdU 항체 (GTX42641)는 GeneTex (Taipei, Taiwan)로부터였다. 항-뉴클레오스테민 (ab70346) 항체는 Abcam (Cambridge, MA, USA)으로부터였다. 모든 형광 염료-콘쥬게이트된 이차 항체는 BioLegend (San Diego, CA, USA)로부터 구입하였다. 헤마톡실린 및 에오신 (H&E) 염료를 Merck (Rayway, NJ, USA)로부터 구입하였다. PDSP 29-mer 및 29-mer 변이체를 합성하고, 안정성을 위해 NH_2 말단에서의 아세틸화 및 COOH 말단에서의 아미드화에 의해 변형시켰고, GenScript (Piscataway, NJ, USA)에서 질량분석법에 의해 특성화하였다 (>90% 순도). 각각의 PEDF-유래 합성 펩타이드를 스톡 (10 mM)으로서 DMSO에 재구성하였다.

[0019] 동물 연구

[0020] 모든 동물을 온도 제어 (24-25℃) 및 12:12 명-암 사이클 하에 동물실에 하우징하였다. 표준 실험실 식단 및 수돗물을 임의대로 사용할 수 있었다. 실험 과정은 맥케이 메모리얼 호스피탈 리뷰 보드 (Mackay Memorial Hospital Review Board, New Taipei City, Taiwan, R.O.C.)에 의해 승인받았고 국가 동물 복지 규정에 따라 수행하였다.

[0021] 힘줄 줄기 세포의 분리 및 배양

[0022] 뉴질랜드 화이트 토끼 (생후 6 내지 8주, 3.0-4.0 kg)로부터의 아킬레스건을 이 연구에 사용하였다. 아킬레스건을 50 μg/ml의 겐타마이신을 함유한 멸균 인산염-완충 식염수 (PBS)로 2회 세척하였다. 힘줄 및 건초(tendon sheath)를 작은 조각 (1-2 mm^3)으로 절단하였다. 그런 후 각각 100 mg의 단편을 3 mg/ml의 유형 I 콜라게나제 및 4 mg/ml의 디스파제를 1 ml의 평형 염 용액 (BSS; Alcone)을 함유한 용액에서 37℃에서 4 시간 동안 소화시켰다. 소화된 조직을 PBS로 3회 세척하고 원심분리(800 g에서 10분 동안)에 의해 수집하였다. 소화된 조직을 조

직-배양 플레이트 (Falcon Labware; NJ, USA)에 놓고 10% FBS 및 50 μg/ml 젠타마이신이 보충된 고글루코스 DMEM에 재현탁하고 37℃에서 5% CO_2로 유지하였다. 5일 후에, 배지를 교환하여 느슨해진 조직 잔류물을 제거하였다. 계속해서, 힘줄 세포를 10% FBS 배지와 함께 2일 동안 인큐베이션한 후, 기저 배지 ((2% FBS, 1% ITSE, 300 μg/ml L-글루타민, 1% 항생물질-항진균 용액)로 추가로 10일 동안 배양하였다. 배양 배지를 3일마다 교환하였다. 계대를 위해, 힘줄 세포를 0.25% 트립신/EDTA를 사용하여 수득하고, 세포를 혈구 계산기에 의해 계수하여, 대략 5 X 10^3개의 세포를 96-웰 세포 배양 플레이트의 각 웰에 시딩하거나 또는 2 X 10^5개의 세포를 6-DMPF 세포 배양 플레이트의 각 웰에 24시간 동안 시딩하였다. 이들 팽창된 힘줄 세포를 그런 후 새로운 기저 배지에서 10 μM 29-mer 또는 그것의 변이체로 추가로 24시간 동안 처리하고 세포 증식 검정 및 웨스턴 블롯 분석을 각각 수행하였다.

[0023] 세포 증식 검정

[0024] 세포 증식 검정 키트 (Fluorometric)를 BioVision (카탈로그 #: K307)으로부터 구입하여 제조사의 권고에 따라 세포 증식을 평가하는 데 사용하였다. 형광을 여기에 대해 480 nm에서 및 방출에 대해 538 nm에서 SPECTRAmax GEMINI XS 형광 마이크로플레이트 분광계 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) 상에서 판독하였다.

[0025] 면역세포화학

[0026] 세포를 4% 파라포름알데하이드로 고정한 후 4℃에서 메탄올로 1분 동안 처리하고 1% 염소 혈청 및 5% BSA로 1시간 동안 차단하였다. 세포를 뉴클레오스테민에 대한 항체 (1:100 희석)로 실온에서 3시간 동안 염색하였다. 슬라이드를 계속해서 FITC-당나귀 항-토끼 IgG (1:500 희석; BioLegend, San Diego, CA)와 함께 20분 동안 인큐베이션한 후 Hoechst 33258로 6분 동안 대비염색하였다. 슬라이드를 Triton X100 (0.5%)이 첨가된 PBS로 3회 세정하였다. 마지막으로, 섹션을 FluorSave™ 시약 (Calbiochem)으로 마운팅하고, 자이스 에피형광 현미경으로 보았다.

[0027] 웨스턴 블롯 분석

[0028] 세포 용해, SDS-PAGE, 및 면역블롯팅에 사용된 항체를 문헌에 기술된 것과 같이 수행하였다 (Ho et al., 15-데옥시-델타(12,14)-프로스타글란딘 J2는 MAPKS 및 p53의 순차적 활성화를 통해 혈관 내피 세포 세포자멸사를 유도한다. J Biol. Chem., 2008; 283(44): 30273-30288). 면역블롯의 밴드 세기는 Model GS-700 영상화 밀도계 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)를 사용하여 평가하였고 Labworks 4.0 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[0029] 토끼 아킬레스건 손상을 위한 수술 과정

[0030] 힘줄 치유에 미치는 29-mer 펩타이드의 영향을 조사하기 위하여, 아킬레스건 손상의 래트 모델을 Orhan 등에 의해 보고된 것과 같이 확립하였다 (Orhan et al., The effect of extracorporeal shock waves on a rat model of injury to tendon Achilles. A histological and biomechanical study. J. Bone Joint Surg. Br. 2004;.86(4):.613-618). 생후 10주령의 성체 수컷 스프라그-다울리 래트 (초기 체중 = 312 ± 11 g)를 자일라진 (10 mg/kg)의 복강내 주사에 의해 마취시켰다. 그런 후, 18-G 바늘을 아킬레스건을 통해 석회질 부착 부위 근처 1 cm에 전-두께 삽입함으로써 좌측 아킬레스건을 손상시켰다. 이것으로 절단된 끝이 오그라드는 것을 방지하기 위해 온전한 힘줄 조직이 옆에 있는 수평 상처가 생겼다. 상처를 멸균 식염수로 씻은 후에 피부 절개부를 닫았다. 처리를 100 μM 29-mer 또는 DMSO 비히클과 혼합된 150 μl의 알긴산염 겔의 피하 주사에 의해 힘줄 병변 주변 구역에 적용하였다 (실험 조건 당 6마리 래트).

[0031] DNA 합성의 생체내 검출

[0032] 세포 팽창을 검출하기 위하여, BrdU를 스톡 (80 mM)으로서 DMSO에 재구성하였다. 350 μl의 PBS와 혼합된 150 μl의 BrdU를 수술 후 0, 3, 5일에 래트에 복강내 주사하였다. DNA 합성을 항-BrdU 항체로의 BrdU 표지화에 의해 평가하였다.

[0033] 힘줄 손상의 조직학적 조사

[0034] 힘줄과 주변 연성 조직을 절개하였다. 시편을 4% 파라포름알데하이드 (PFA) 용액에 고정한 후 파라핀 블록에 삽입하였다. 섹션 (5 μm 두께)을 세로로 절단하고 헤마톡실린 및 에오신 (H&E)으로 염색하거나 면역조직화학 조사에 사용하였다. 가장 중증으로 변성된 구역을 포함시키기 위하여 힘줄당 36개의 섹션을 주의깊게 준비하였다. Leica DC 500 카메라 (Leica Microsystems, Wetzlar, Germany)가 장착된 Nikon Eclipse 80i 현미경 (Nikon

Corporation, Tokyo, Japan)을 사용하여 포착하였다. 손상된 힘줄 조직을 함유한 각 샘플의 4개의 섹션을 선택하여 Chen 등에 의해 제안된 0 내지 3의 변형된 바-정량적 등급 점수에 따라 힘줄 형태를 평가하기 위해 2명의 맹검 관찰자에 의해 평가하였다 (Chen et al., Tendon derived stem cells promote platelet-rich plasma healing in collagenase-induced rat Achilles tendinopathy. Cell Physiol. Biochem., 2014; 34(6): 2153-68). 점수로 섬유 구조 (0-3), 섬유 배열 (0-3), 핵의 라운딩 (0-3), 상주 세포 밀도 (0-3), 및 염증 (0-3; 염증 세포의 침윤, 혈관신생 및 지방 침착)을 분석하였다. 이런 등급 시스템에 따라, 완벽하게 정상인 힘줄은 0의 점수를 얻은 반면, 최대 비정상 힘줄에는 15의 점수가 할당되었다.

[0035] 면역조직학적 염색

[0036] 포르말린-고정되고, 파라핀-삽입된 힘줄 시편을 자일렌에서 파라핀을 제거하고 등급별 에탄올 농도 시리즈에 재수화하였다. 슬라이드를 10% 염소 혈청으로 60분 동안 차단한 후 CD146에 대한 일차 항체 (1:50 희석)와 함께 실온에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 슬라이드를 계속해서 적절한 과산화효소-표지된 염소 면역글로불린 (1:500 희석; Chemicon, Temecula, CA)과 함께 20분 동안 인큐베이션한 후 크로마겐 기질 (3,3'-다이아미노벤지딘)과 함께 2분 동안 인큐베이션한 후 헤마톡실린으로 대비염색하였다.

[0037] 통계학

[0038] 결과를 평균 ± 평균의 표준 오차 (SEM)로서 표시하였다. 통계적 비교를 위해 일원변량분석을 사용하였다. 다르게 명시되지 않는 한, $P < 0.05$를 유의미한 것으로 간주하였다.

[0039] 29-mer의 중요한 아미노산 잔기의 확인은 배양 중에 TSPC 증식을 유도하는 유사분열 활성에 필요하였다.

[0040] 본 발명자들은 색소 상피-유래 인자 (PEDF)-유래 짧은 펩타이드의 단편 (29-mer; 잔기 Ser93-Thr121, 24-mer; Ser93-Pro, 및 20-mer; Ser93-Leu112)이 래트 모델에 의해 증명된 것과 같이 힘줄 파열의 치유를 용이하게 하였음을 보았다. 이전의 연구 결과는 또한 배양 배지에 첨가된 29-mer, 24-mer 및 20-mer가 배양된 힘줄 줄기/전구 세포 (TSPC) 증식을 유도할 수 있었음을 나타냈다. 여기서, 29-mer 유사분열 활성에 기여하는 중요한 잔기를 밝히기 위하여 29-mer 서열을 따라 알라닌 또는 글리신으로의 단일 잔기 치환을 설계하였고, 합성하였다. 전체적으로, 단일 알라닌 변경이 있는 27개 및 단일 글리신 변경이 있는 2개를 포함하여 (A96G 및 A107G), 29개 펩타이드 변이체를, PEDF 잔기 93 - 121의 아미노산 서열을 바탕으로 합성하였다. 먼저, 본 발명자들은 TSPC의 증식에 미치는 29-mer 변이체의 영향을 조사하였다.

[0041] 토끼 TSPC 분리는 상기에서 기술한 것과 같았다. 저혈청 배지 중의 TSPC를 10 μM의 29-mer 변이체 중 하나로 24시간 동안 처리하였다. 세포 증식을 세포의 핵산에 특이적으로 결합하여 녹색 형광을 생성하는 핵 염료가 제공된 키트를 토대로 한 세포 증식 키트에 의해 조사하였다. 29-mer 처리는 DMSO 용매 대조군과 비교하여 TSPC 증식을 증가시켰다 (135 ± 6.1% 대비 100 ± 4.0%, **도 1**). 결과는 또한 S93A (106 ± 3.8%), A96G (102 ± 4.0), Q98A (106 ± 5.4%), I103A (106 ± 5.3%), I104A (112 ± 1.7%), 및 R106A (106 ± 3.5%) 돌연변이가 29-mer의 유사분열 활성을 심각하게 손상시켰음을 나타냈다 (102~112% 대비 135%). 더불어, L94A (113 ± 5.2%), R99A (116 ± 7.0), A107G (117 ± 3.8%), 및 P116A (115 ± 3.7%) 돌연변이는 29-mer의 유사분열 활성을 112 내지 117%로 부분적으로 감소시켰다. 나머지 치환은 29-mer와 비교하여 유사분열 활성의 절반 이상을 보존하였다 (> 117%). 이들 결과는 29-mer의 나머지 19개 잔기가 아미노산 치환을 견딜 수 있음을 시사한다.

[0042] 한편, 24시간 동안 TSPC의 29-mer 및 이것의 변이체에 대한 노출은, 용매-처리된 세포와 비교하여, 증식 마커인 사이클린 D1 단백질의 2.9 ± 0.5배 유도를 초래하였다. T100A 및 H105A 변이체는 사이클린 D1 단백질 발현을 유도하는 29-mer와 유사한 영향을 나타냈다 (2.7 ± 0.5 및 2.7 ± 0.3배; **도 2**). 그러나, 사이클린 D1 단백질 유도에 미치는 29-mer 효과는 잔기 S93, A96, Q98, I103, I104 및 R106에서 각각 알라닌/글리신 대체에 의해 없어졌다 (1.3 ± 0.1, 1.5 ± 0.3, 1.3 ± 0.1, 0.9 ± 0.1, 1.3 ± 0.2, 및 1.0 ± 0.3). 종합적으로, 알라닌 스캔 데이터는 TSPC에 미치는 29-mer의 유사분열 영향이 아미노산 치환에 의해 영향을 받은 것을 나타낸다. 데이터는 또한 위치 Ser93, Ala96, Gln98, Ile103, Ile104, 및 Arg106에서의 PDSP가 TSPC 증식의 유도에 미치는 PDSP 영향을 지속시키는 데 중요한 것을 함축한다.

[0043] 힘줄 손상 실험의 래트 모델에서 29-mer 변이체의 치료 효과

[0044] 손상된 힘줄에 미치는 29-mer 펩타이드의 치료 효과를 조사하기 위하여, 아킬레스건 손상의 래트 모델을 아킬레스건을 통한 18-G 바늘의 전-두께 삽입에 의해 확립하였다. 본 발명자들은 150 μl의 알긴산염 겔 중의 29-mer를 전달하였는데, 이것은 이전의 프로토콜에서 기술된 것과 같이 5일 내에 90%의 로딩된 29-mer를 방출하였다 (Ho et al., PEDF-derived peptide promotes skeletal muscle regeneration through its mitogenic effect

on muscle progenitor cells. Am J Physiol. Cell Physiol. 2015 Aug 1; 309(3): C159-68). **도 3**에서 나타낸 것과 같이, 수술 후 1주째에 H&E 염색에 의한 조직학적 분석에서, 비히클/알긴산염 겔 처리는 섬유 조직화의 손실을 나타냈고 치유 영역에서 염증 기질 (황색 화살표로 표시됨) 및 지방 침착 및/또는 괴사 구역 (검은색 화살표로 표시됨)의 실질적인 존재를 나타낸 반면, 29-mer/알긴산염 겔 그룹은 잘 정렬된 콜라겐 섬유의 균일한 외관을 나타냈으며, 이것은 29-mer가 힘줄 치유를 촉진한 것을 가리킨다. 특히, 수술 후 1주째에, 비히클 그룹으로 처리된 손상된 힘줄은 대다수의 둥글어진 세포 (섬유모세포 및 염증 세포; **도 4A**)의 존재를 나타냈다. 대조적으로, 29-mer 처리는 세포 밀도의 큰 증가를 나타냈고, 이들의 핵 형태는 정상적인 방추형 건세포(tenocyte) 및 콜라겐 섬유와 나란히 배치된 약간 둥글어진 상주 세포를 보였다. 현미경으로 볼 때, T100A 또는 H105A 변이체를 함유한 알긴산염 겔로 처리된 손상된 힘줄은 또한 잘 정렬된 콜라겐 섬유의 균일한 외관을 보였고 29-mer 처리와 유사한 변성 사건을 보이지 않았다. 중요하게, S93A, A96G, Q98A, I103A, I104A, 및 R106A로의 처리는 섬유 조직화의 손실을 보였고 힘줄 손상된 영역에 염증 기질, 지방 침착, 및 혈관분포 (별표로 표시됨)의 뚜렷한 증가가 수반되었다 (**도 3**).

[0045] 채점 분석을 2명의 맹검 조사자에 의해 수행하였다. 총 조직병리적 점수는 상기 기술된 것과 같고 **도 4B**의 막대 그래프에 제시하며, 29-mer/알긴산염 처리는 비히클/알긴산염 그룹과 비교하여 총 점수를 상당히 감소시켰다 (7.9 ± 0.4 대비 12.7 ± 0.6; $P < 0.0005$). T100A 및 H105A 변이체는 또한 총 조직병리적 점수를 감소시킬 수 있었다 (8.0 ± 0.5 및 7.8 ± 0.7). 뚜렷하게, S93A, A96G, Q98A, I103A, I104A, 및 R106A로의 처리는 29-mer 처리와 비교하여, 총 조직병리적 점수의 감소에 영향을 미치지 못하였다 (11.2 ~ 13.7 사이의 값).

[0046] 전체적으로, 동물 연구 결과는 S93, A96, Q98, I103, I104, 및 R106을 포함한 29-mer 잔기가 29-mer의 힘줄 치료 효과를 지속시키기 위한 중요한 잔기인 것을 지지한다. 이들 결과는 또한 힘줄 치료 효과를 가진 코어 펩타이드가 인간 PEDF의 잔기 93-106 (^{93}SLGAEQRTESIIHR^{106}; SEQ ID NO:2)에 위치한 것을 시사한다. 그러므로, 발명의 구체예에 따라, 힘줄 손상의 치료를 위한 PDSP는 14-mer (잔기 93-106)처럼 짧을 수 있다. 기술분야의 숙련된 사람은 추가적인 아미노산이 C 및/또는 N 말단에 포함될 수 있을지라도, 이런 코어 영역을 함유하는 펩타이드가 동일한 활성을 보유할 것임을 인정할 것이다. 즉 발명의 구체예에 따르는 힘줄 손상을 치료하기 위한 펩타이드는 실시예에서 사용된 29-mer를 포함하여, 14-mer, 15-mer, 16-mer, 등일 수 있다.

[0047] 나아가, 상기에서 주지된 것과 같이, 이들 짧은 펩타이드 내에서의 치환은 중요한 잔기 (세린-93, 알라닌-96, 글루타민-98, 아이소류신-103, 아이소류신-104, 및 아르기닌-106)가 보존되는 한 활성을 보유할 수 있다. 더불어, 마우스 변이체 (인간 서열과 비교하여 2개의 치환: 히스티딘-98 및 발린-103을 가짐)도 또한 활성이다. 상응하는 마우스 서열은: mo-29mer (SLGAEHRTESVIHRALYYDLITNPDIHST, SEQ ID NO: 3) 및 mo-14mer (SLGAEHRTESVIHR, SEQID NO: 4)이다. 그러므로, 활성 코어에 대한 유전자 서열은 (^{93}**S**-X-X-**A**-X-**Q**/H-X-X-X-X-**I/V**-I-X-**R**^{106}, 여기서 X는 임의의 아미노산 잔기를 나타냄; SEQ ID NO: 5)이다.

[0048] TSPC에 미치는 29-mer 변이체의 영향은 손상된 힘줄에서 확산된다

[0049] CD146은 TSPC 마커 중 하나이다. CD146^{+} TSPC는 래트 힘줄의 말초 영역에서 분포하고 CD146^{+} TSPC는 래트 슬개건의 상처 치유를 보조하는 것으로 밝혀졌다. 29-mer-유도 힘줄 손상의 메커니즘을 테스트하기 위하여, 손상된 힘줄에 위치한 TSPC의 CS146 면역염색을, 상처 후 1주째에 측정하였다. 그 결과는 수많은 CD146^{+} TSPC가 29-mer/알긴산염 겔-처리된 힘줄의 치유 영역에서 검출 가능했던 반면, 비히클/알긴산염 겔-처리된 힘줄은 더 적은 CD146^{+} TSPC를 가진 것을 드러냈다 (**도 5**; 200x 필드당 86.8 ± 6.0 대비 38.3 ± 7.8 세포). 그러므로, 29-mer 처리에 의한 TSPC 팽창의 활성화는 빠른 힘줄 상처 치유를 지지한다.

[0050] 다음으로, 본 발명자들은 1주 동안 29-mer 변이체로 처리된 손상된 힘줄에서 CD146^{+} TSPC의 분포를 조사하였다. T100A 또는 H105A 변이체를 함유한 알긴산염 겔로 처리된 손상된 힘줄은 29-mer/알긴산염 처리와 유사한 상당한 CD146^{+} TSPC 팽창 (200x 필드당 85.0 ± 8.4 및 88.5 ± 7.8 세포)을 나타냈다. 뚜렷하게, CD146 면역염색은 S93A, A96G, Q98A, I103A, I104A, 및 R106A로의 치료가 손상된 힘줄에서 CD146-양성 TSPC의 증가에 아무런 영향을 나타내지 않은 것 (200x 필드당 40.5 ~ 49.5 세포)을 나타냈다. 동물 연구는 추가로 그런 중요한 잔기가 29-mer 생물학적 활성을 유지하는 데 결정적인 역할을 하는 것을 확인시켜주었다.

[0051] 함께 고려하면, 알라닌 스캔 데이터는 29-mer의 치료 효과가 아킬레스건 파열의 래트 모델에 의해 증명된 것과 같이 아미노산 치환에 의해 영향을 받는 것을 나타낸다. 더욱이, 위치 S93, A96, Q98, I103, I104, 및 R106에서

의 29-mer 잔기응 힘줄 손상에 대한 29-mer 활성에 중요하다. 그러므로, 최소한의 코어 펩타이드는 ^{93}S-X-X-A-X-Q/H-X-X-X-X-I/V-I-X-R^{106} (여기서 X는 임의의 아미노산 잔기를 나타냄, SEQ ID NO:5)으로서 표시될 수 있다. 발명의 구체예와 함께 사용될 수 있는 PDSP 서열의 몇몇 예가 하기 표에 제시된다 (위치 넘버링은 14mer에서의 위치를 토대로 함). 이들 예는 제한하는 것을 의미하지 않는다.

펩타이드 서열	SEQ ID NO
^{1}S-^{2}X-^{3}X-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	5
^{1}S-^{2}L-^{3}X-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	6
^{1}S-^{2}A-^{3}X-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	7
^{1}S-^{2}X-^{3}G-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	8
^{1}S-^{2}X-^{3}A-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	9
^{1}S-^{2}X-^{3}X-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	10
^{1}S-^{2}X-^{3}X-^{4}A-^{5}A-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	11
^{1}S-^{2}X-^{3}X-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	12
^{1}S-^{2}L-^{3}X-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}A-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	13
^{1}S-^{2}A-^{3}X-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}T-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	14
^{1}S-^{2}X-^{3}G-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}A-^{9}E-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	15
^{1}S-^{2}X-^{3}A-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}A-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	16
^{1}S-^{2}X-^{3}X-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	17
^{1}S-^{2}X-^{3}X-^{4}A-^{5}A-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}A-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	18
^{1}S-^{2}X-^{3}X-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}H-^{14}R	19
^{1}S-^{2}X-^{3}X-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}A-^{14}R	20
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	21
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	22
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}A-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	23
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	24
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}A-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	25
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}T-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	26
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}A-^{9}E-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	27
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}A-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	28

[0052]

^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	29
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}A-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	30
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}H-^{14}R	31
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}A-^{11}I/V-^{12}I-^{13}A-^{14}R	32
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	33
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	34
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}A-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	35
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}T-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	36
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}A-^{9}E-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	37
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}A-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	38
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	39
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}A-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	40
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}H-^{14}R	41
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}X-^{9}X-^{10}A-^{11}I/V-^{12}I-^{13}A-^{14}R	42
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}X-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	43
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	44
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}A-^{9}E-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	45
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}X-^{9}A-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	46
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}X-^{9}X-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	47
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}X-^{9}X-^{10}A-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	48
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}X-^{9}X-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}H-^{14}R	49
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}X-^{9}X-^{10}A-^{11}I/V-^{12}I-^{13}A-^{14}R	50
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}X-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	51
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}E-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	52
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}A-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	53

[0053]

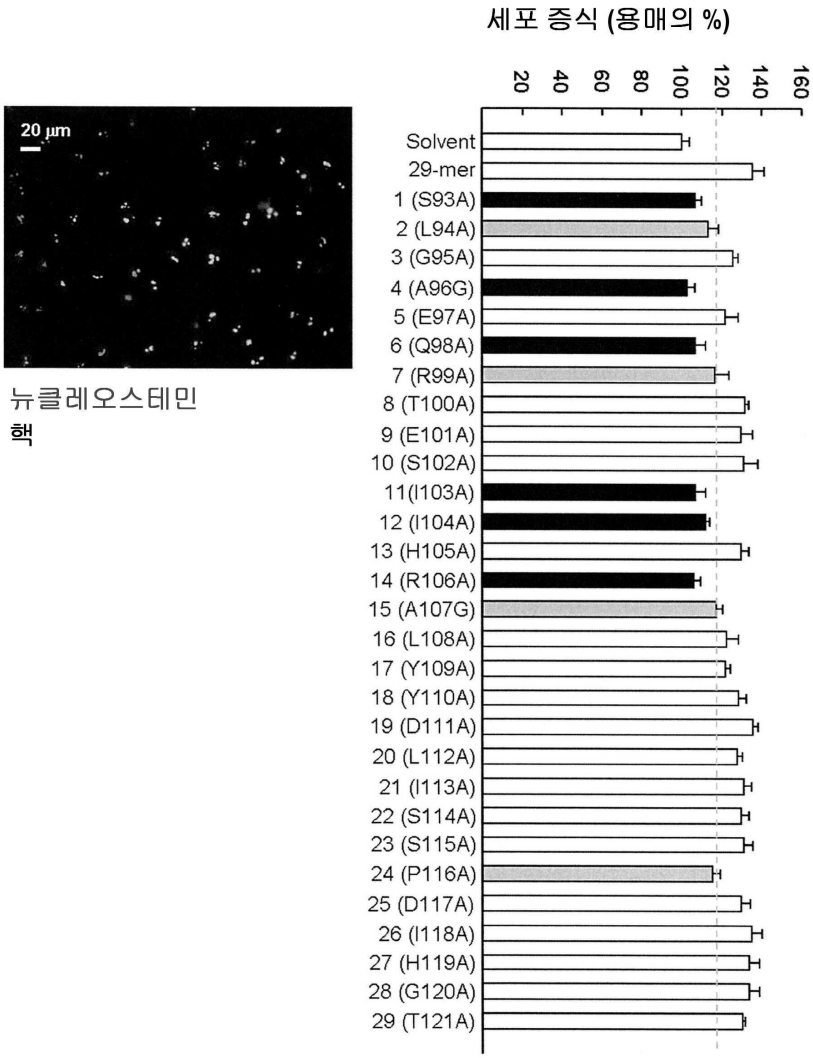
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}X-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	54
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}X-^{10}A-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	55
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}X-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}H-^{14}R	56
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}X-^{10}A-^{11}I/V-^{12}I-^{13}A-^{14}R	57
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}E-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	58
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}E-^{10}A-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	59
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}E-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}H-^{14}R	60
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}E-^{10}X-^{11}I/V-^{12}I-^{13}A-^{14}R	61
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}E-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}X-^{14}R	62
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}E-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}A-^{14}R	63
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}X-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}H-^{14}R	64
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}A-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}H-^{14}R	65
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}X-^{9}E-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}H-^{14}R	66
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}A-^{9}E-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}H-^{14}R	67
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}X-^{8}T-^{9}E-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}H-^{14}R	68
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}A-^{8}T-^{9}E-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}H-^{14}R	69
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}X-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}E-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}H-^{14}R	70
^{1}S-^{2}L-^{3}G-^{4}A-^{5}A-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}E-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}H-^{14}R	71
^{1}S-^{2}L-^{3}X-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}E-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}H-^{14}R	72
^{1}S-^{2}L-^{3}A-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}E-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}H-^{14}R	73
^{1}S-^{2}X-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}E-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}H-^{14}R	74
^{1}S-^{2}A-^{3}G-^{4}A-^{5}E-^{6}Q/H-^{7}R-^{8}T-^{9}E-^{10}S-^{11}I/V-^{12}I-^{13}H-^{14}R	75

[0054]

[0055] 발명의 구체예는 제한된 수의 실시예로 예시되었다. 기술분야의 숙련된 사람은 변화 및 수정이 발명의 범주로부터 벗어나지 않으면서 가능한 것을 인정할 것이다. 그러므로, 발명의 범주는 첨부된 청구범위에 의해서만 제한되어야 한다.

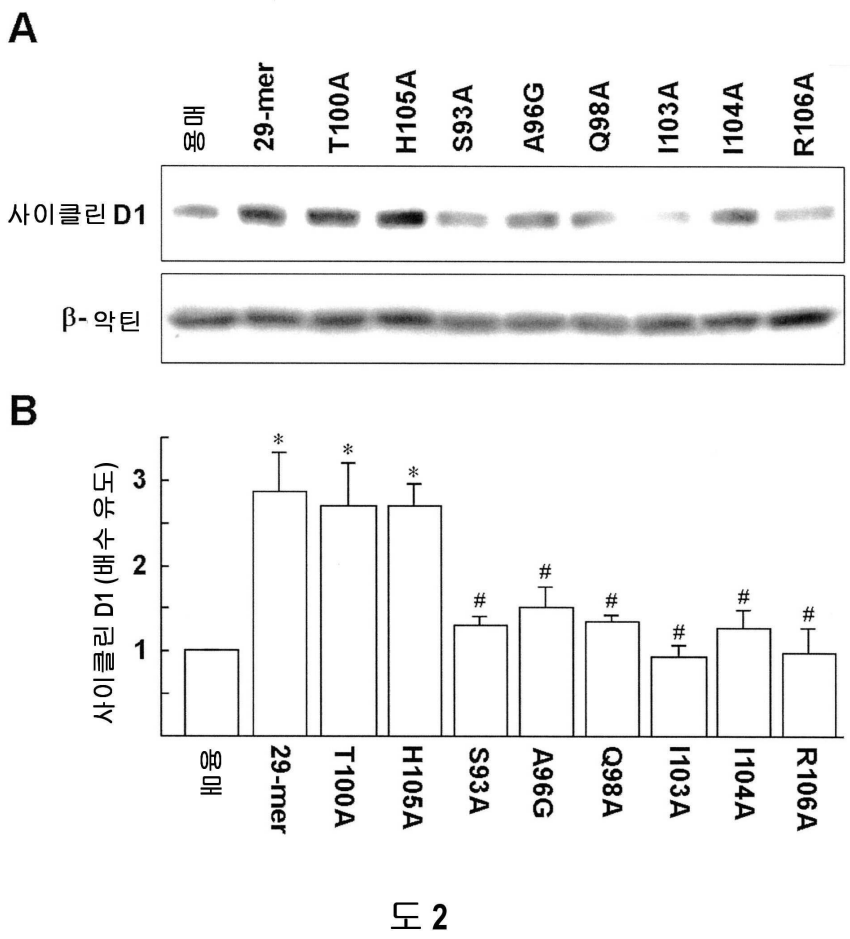
도면

도면1


세포 증식 (용매의 %)
20
40
60
80
100
120
140
160
20 μm
뉴클레오스테민
핵
Solvent
29-mer
1 (S93A)
2 (L94A)
3 (G95A)
4 (A96G)
5 (E97A)
6 (Q98A)
7 (R99A)
8 (T100A)
9 (E101A)
10 (S102A)
11(I103A)
12 (I104A)
13 (H105A)
14 (R106A)
15 (A107G)
16 (L108A)
17 (Y109A)
18 (Y110A)
19 (D111A)
20 (L112A)
21 (I113A)
22 (S114A)
23 (S115A)
24 (P116A)
25 (D117A)
26 (I118A)
27 (H119A)
28 (G120A)
29 (T121A)

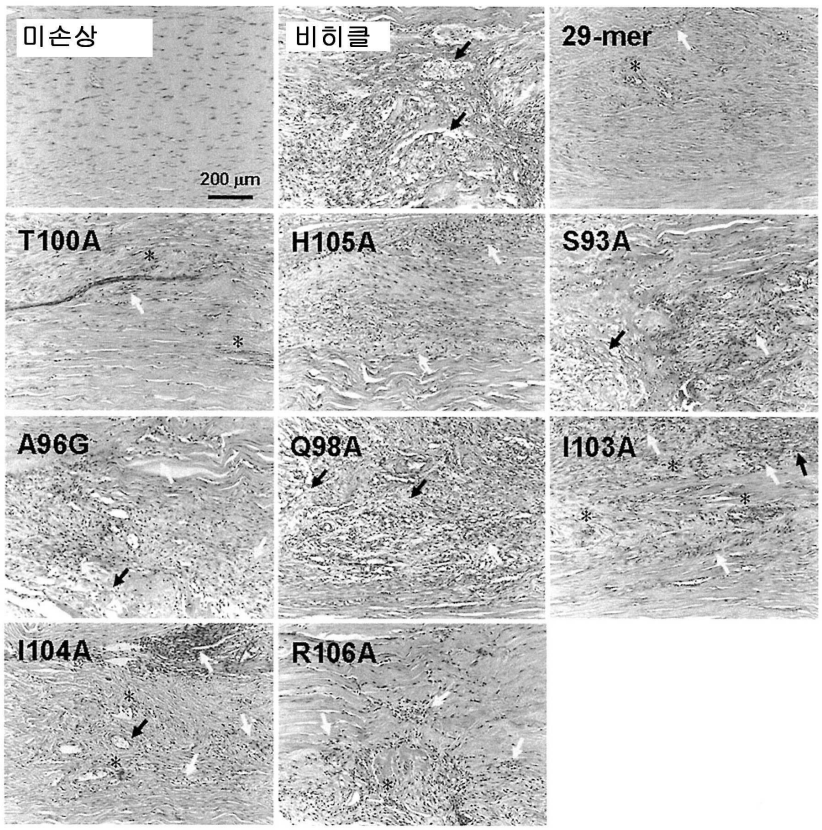
도 1

도면2


A
용매
29-mer
T100A
H105A
S93A
A96G
Q98A
I103A
I104A
R106A
사이클린 D1
β-악틴
B
사이클린 D1 (배수 유도)
3
2
1
*
#
용매
29-mer
T100A
H105A
S93A
A96G
Q98A
I103A
I104A
R106A

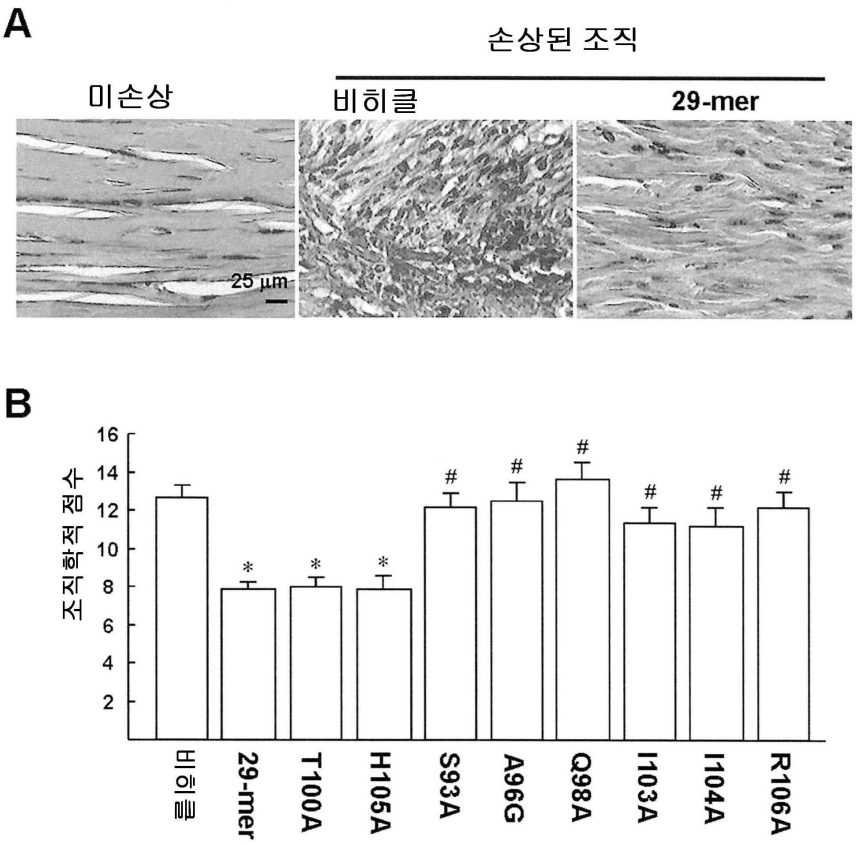
도 2

도면3


미손상
200 μm
비히클
29-mer
T100A
H105A
S93A
A96G
Q98A
I103A
I104A
R106A

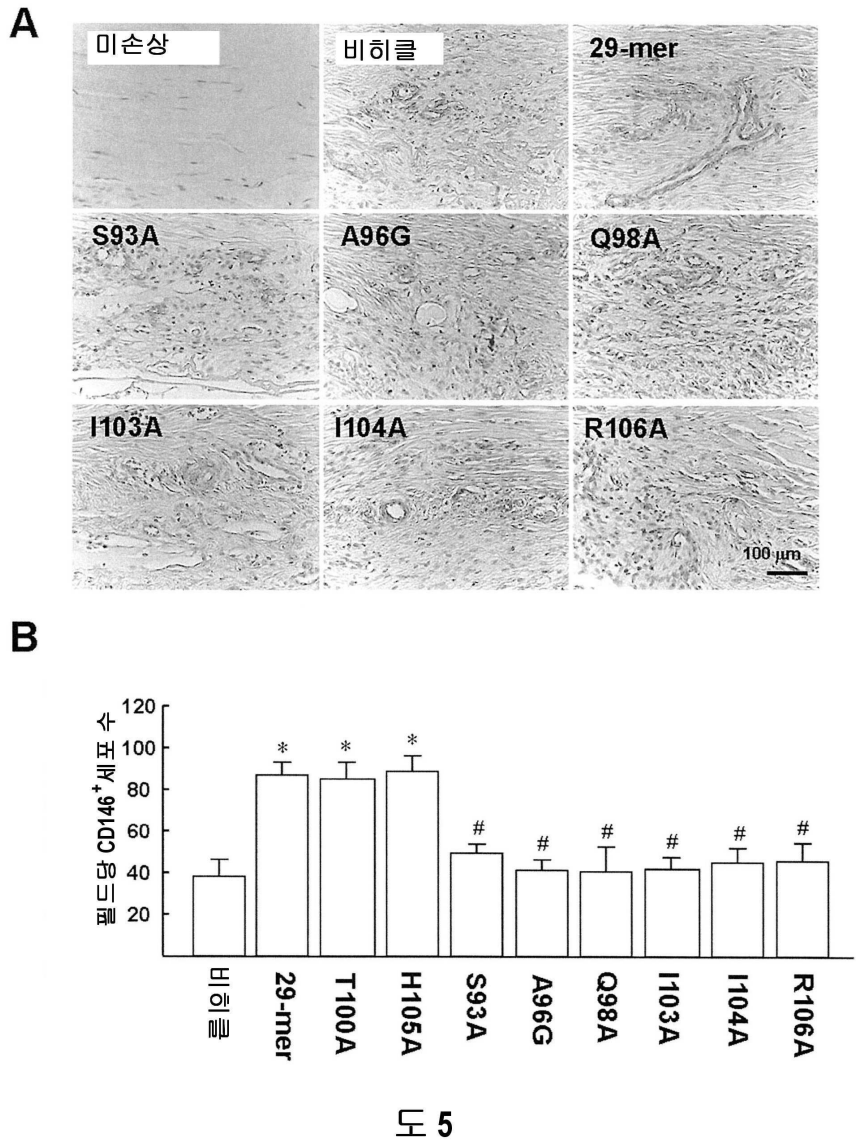
도 3

도면4


A
손상된 조직
미손상
비히클
29-mer
25 μm
B
조직학적 점수
16
14
12
10
8
6
4
2
*
#
비히클
29-mer
T100A
H105A
S93A
A96G
Q98A
I103A
I104A
R106A

도 4

도면5



도 5

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> BRIM Biotechnology, Inc.

Frank Wen-Chi Lee

<120> APPLICATION OF PEDF-DERIVED SHORT PEPTIDES IN TENDON HEALING

<130> BM-PPD8-Tendon

<150> 62/654466

<151> 2018-04-08

<160> 75

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Ser Leu Gly Ala Glu Gln Arg Thr Glu Ser Ile Ile His Arg Ala Leu

1 5 10 15

Tyr Tyr Asp Leu Ile Ser Ser Pro Asp Ile His Gly Thr

20 25

<210> 2

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Ser Leu Gly Ala Glu Gln Arg Thr Glu Ser Ile Ile His Arg

1 5 10

<210> 3

<211> 29

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 3

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

1 5 10 15

Tyr Tyr Asp Leu Ile Thr Asn Pro Asp Ile His Ser Thr

20 25

<210> 4

<211> 14

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 4

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

1 5 10

<210> 5

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 5

Ser Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 6

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 6

Ser Leu Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 7

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 7

Ser Ala Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 8

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 8

Ser Xaa Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 9

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 9

Ser Xaa Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 10

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 10

Ser Xaa Xaa Ala Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 11

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 11

Ser Xaa Xaa Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 12

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 12

Ser Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 13

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 13

Ser Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 14

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 14

Ser Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 15

<211> 14

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 15

Ser Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Ala Glu Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 16

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 16

Ser Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 17

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 17
Ser Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Ile Xaa Arg
1 5 10
<210> 18
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic
<220><221> misc_feature
<222> (2)..(3)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (5)..(9)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
<222> (11)..(11)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 18
Ser Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Ile Xaa Arg
1 5 10
<210> 19
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic
<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 19

Ser Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile His Arg

1 5 10

<210> 20

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 20

Ser Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Ala Arg

1 5 10

<210> 21

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 21

Ser Leu Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 22

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 22

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 23

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<

220><221> misc_feature

<222> (6)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 23

Ser Leu Gly Ala Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 24

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 24

Ser Leu Gly Ala Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 25

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 25

Ser Leu Gly Ala Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 26

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 26

Ser Leu Gly Ala Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 27

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 27

Ser Leu Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ala Glu Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 28

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 28

Ser Leu Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 29

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 29

Ser Leu Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 30

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 30

Ser Leu Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 31

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 31

Ser Leu Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Ile His Arg

1 5 10

<210> 32

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 32

Ser Leu Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Ile Ala Arg

1 5 10

<210> 33

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 33

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 34

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 34

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 35

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 35

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 36

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 36

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 37

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 37

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Xaa Ala Glu Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 38

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 38

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 39

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 39

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 40

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 40

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 41

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 41

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Ile His Arg

1 5 10

<210> 42

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220

><221> misc_feature

<222> (6)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 42

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Xaa Ile Ala Arg

1 5 10

<210> 43

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 43

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 44

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
<222> (9)..(11)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 44
Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Thr Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg
1 5 10
<210> 45
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic
<220><221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature
<222> (9)..(11)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (13)..(13)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<400> 45
Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Ala Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg
1 5 10
<210> 46
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> synthetic
<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 46

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Xaa Ala Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 47

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 47

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Xaa Xaa Ser Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 48

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 48

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Xaa Xaa Ala Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 49

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 49

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Xaa Xaa Ser Xaa Ile His Arg

1 5 10

<210> 50

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 50

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Xaa Xaa Ala Xaa Ile Ala Arg

1 5 10

<210> 51

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 51

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Thr Xaa Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 52

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 52

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Thr Glu Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 53

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 53

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Thr Ala Xaa Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 54

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 54

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Thr Xaa Ser Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 55

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 55

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Thr Xaa Ala Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 56

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 56

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Thr Xaa Ser Xaa Ile His Arg

1 5 10

<210> 57

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 57

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Thr Xaa Ala Xaa Ile Ala Arg

1 5 10

<210> 58

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 58

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Thr Glu Ser Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 59

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 59

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Thr Glu Ala Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 60

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 60

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Thr Glu Xaa Xaa Ile His Arg

1 5 10

<210> 61

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (10)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 61

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Thr Glu Xaa Xaa Ile Ala Arg

1 5 10

<210> 62

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (13)..(13)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 62

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Thr Glu Ser Xaa Ile Xaa Arg

1 5 10

<210> 63

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 63

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Thr Glu Ser Xaa Ile Ala Arg

1 5 10

<210> 64

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220

><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (9)..(9)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 64

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Thr Xaa Ser Xaa Ile His Arg

1 5 10

<210> 65

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 65

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Thr Ala Ser Xaa Ile His Arg

1 5 10

<210> 66

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 66

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Xaa Glu Ser Xaa Ile His Arg

1 5 10

<210> 67

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 67

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Arg Ala Glu Ser Xaa Ile His Arg

1 5 10

<210> 68

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 68

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Xaa Thr Glu Ser Xaa Ile His Arg

1 5 10

<210> 69

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 69

Ser Leu Gly Ala Glu Xaa Ala Thr Glu Ser Xaa Ile His Arg

1 5 10

<210> 70

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (5)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 70

Ser Leu Gly Ala Xaa Xaa Arg Thr Glu Ser Xaa Ile His Arg

1 5 10

<210> 71

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220

><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 71

Ser Leu Gly Ala Ala Xaa Arg Thr Glu Ser Xaa Ile His Arg

1 5 10

<210> 72

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 72

Ser Leu Xaa Ala Glu Xaa Arg Thr Glu Ser Xaa Ile His Arg

1 5 10

<210> 73

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 73

Ser Leu Ala Ala Glu Xaa Arg Thr Glu Ser Xaa Ile His Arg

1 5 10

<210> 74

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 74

Ser Xaa Gly Ala Glu Xaa Arg Thr Glu Ser Xaa Ile His Arg

1 5 10

<210> 75

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> misc_feature

<222> (11)..(11)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 75

Ser Ala Gly Ala Glu Xaa Arg Thr Glu Ser Xaa Ile His Arg

1 5 10