

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0609809-6 A2**

(22) Data de Depósito: 17/05/2006
(43) Data da Publicação: 11/10/2011
(RPI 2127)



(51) *Int.Cl.:*
C07K 14/56

(54) Título: POLIPEPTÍDEO ISOLADO OU RECOMBINANTE, CONJUGADO, COMPOSIÇÃO, POLINUCLEOTÍDEO ISOLADO OU RECOMBINANTE, CÉLULA HOSPEDEIRA, VETOR, MÉTODOS PARA PREPARAR O POLIPEPTÍDEO, PARA PREPARAR UM CONJUGADO, PARA INIBIR REPLICAÇÃO DE UM VÍRUS EM CÉLULAS INFECTADAS COM O VÍRUS PARA REDUZIR O NÚMERO DE CÓPIAS DE UM VÍRUS EM CÉLULAS INFECTADAS COM O VÍRUS, PARA REDUZIR O NÍVEL DE RNA DE HCV NO SORO DE UM PACIENTE INFECTADO COM HCV, PARA REDUZIR O NÍVEL DE DNA DE HBV EM SORO DE UM PACIENTE INFECTADO COM HBV E PARA REDUZIR O NÍVEL DE RNA DE HIV EM SORO DE UM PACIENTE INFECTADO COM HIV, E, USO DO POLIPEPTÍDEO OU DO CONJUGADO

(57) Resumo: POLIPEPTÍDEO ISOLADO OU RECOMBINANTE, CONJUGADO, COMPOSIÇÃO, POLINUCLEOTÍDEO ISOLADO OU RECOMBINANTE, CÉLULA HOSPEDEIRA, VETOR, MÉTODOS PARA PREPARAR O POLIPEPTÍDEO, PARA PREPARAR UM CONJUGADO, PARA INIBIR REPLICAÇÃO DE UM VÍRUS EM CÉLULAS INFECTADAS COM O VÍRUS, PARA REDUZIR O NÚMERO DE CÓPIAS DE UM VÍRUS EM CÉLULAS INFECTADAS COM O VÍRUS, PARA REDUZIR O NÍVEL DE RNA DE HCV NO SORO DE UM PACIENTE INFECTADO COM HCV, PARA REDUZIR O NÍVEL DE DNA DE HBV EM SORO DE UM PACIENTE INFECTADO COM HBV E PARA REDUZIR O NÍVEL DE RNA DE HIV EM SORO DE UM PACIENTE INFECTADO COM HIV, E, USO DO POLIPEPTÍDEO OU DO CONJUGADO. A presente invenção fornece polipeptídeos desenvolvidos de alfa-interferon, e conjugados destes, e ácidos nucleicos codificando os polipeptídeos. A invenção também inclui composições compreendendo estes polipeptídeos, conjugados e ácidos nucleicos; células contendo ou expressando os polipeptídeos, conjugados e ácidos nucleicos; métodos de fazer os polipeptídeos, conjugados e ácidos nucleicos; e métodos para usar dos polipeptídeos, conjugados e ácidos nucleicos.

(30) Prioridade Unionista: 18/05/2005 US 60/682769

(73) Titular(es): Maxygen, INC.

(72) Inventor(es): AMY BRIDEAU-ANDERSEN, DAVID LIN, DOUGLAS GUPTILL, IAN SAS, MADAN M PAIDHUNGAT, Phillip A. Patten, STEVEN H. BASS, TEDDY CHEN, THOMAS BOUQUIN

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2006019088 de 17/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/044083de 19/04/2007

“POLIPEPTÍDEO ISOLADO OU RECOMBINANTE, CONJUGADO, COMPOSIÇÃO, POLINUCLEOTÍDEO ISOLADO OU RECOMBINANTE, CÉLULA HOSPEDEIRA, VETOR, MÉTODOS PARA PREPARAR O POLIPEPTÍDEO, PARA PREPARAR UM CONJUGADO, PARA INIBIR REPLICAÇÃO DE UM VÍRUS EM CÉLULAS INFECTADAS COM O VÍRUS, PARA REDUZIR O NÚMERO DE CÓPIAS DE UM VÍRUS EM CÉLULAS INFECTADAS COM O VÍRUS, PARA REDUZIR O NÍVEL DE RNA DE HCV NO SORO DE UM PACIENTE INFECTADO COM HCV, PARA REDUZIR O NÍVEL DE DNA DE HBV EM SORO DE UM PACIENTE INFECTADO COM HBV E PARA REDUZIR O NÍVEL DE RNA DE HIV EM SORO DE UM PACIENTE INFECTADO COM HIV, E, USO DO POLIPEPTÍDEO OU DO CONJUGADO”

REFERÊNCIA-CRUZADA PARA PEDIDOS RELACIONADOS

Conforme a 35 U.S.C. § 119 (e), este pedido reivindica o benefício de Pedido Provisório de Patente Norte-Americana No. de Série 60/682.769 depositado em 18 de maio de 2005, a descrição do qual é incorporada por referência neste lugar em sua totalidade para todas as finalidades.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere geralmente a polinucleotídeos e polipeptídeos codificados a partir destes, conjugados dos polipeptídeos, assim como vetores, células, anticorpos, e métodos para usar e produzir os polinucleotídeos, polipeptídeos, e conjugados.

ARTE DE FUNDO DA INVENÇÃO

Interferons-alfa são membros da diversa superfamília de feixes helicoidais de genes citocina (Sprang, S.R. et al. (1993) Curr. Opin. Struct. Biol. 3:815-827). Os interferons-alfa humanos são codificados por uma família de mais de 20 genes não alélicos sucessivamente duplicados e pseudogenes que compartilham 85-98% da identidade de sequência no nível

de aminoácido (Henco, K. et al. (1985) *J. Mol. Biol.* 185:227-260). Genes que expressam proteínas interferon-alfa ativas foram agrupados em 13 famílias de acordo com loci genético. Proteínas interferon-alfa humanas expressas conhecidas e suas variações alélicas são arrumadas em forma de tabela em Allen G. and Diaz M.O. (1996) *J. Interferon and Cytokine Res.* 16:181-184.

Mostrou-se que os interferons-alfa inibem vários tipos de proliferação celular, e são especialmente úteis para o tratamento de uma variedade de desordens de proliferação celular freqüentemente associadas com câncer, particularmente malignidades hematológicas tal como leucemias. Estas proteínas mostraram atividade antiproliferativa contra mieloma múltiplo, leucemia linfocítica crônica, linfoma de baixo grau, sarcoma de Kaposi, leucemia mielógena crônica, carcinoma de célula renal, tumores da bexiga urinária e cânceres ovarianos (Bonnem, E.M. et al. (1984) *J. Biol. Response Modifiers* #:580; Oldham, R.K. (1985) *Hospital Practice* 20:71).

Interferons-alfa também são úteis contra vários tipos de infecções virais (Finter, N.B. et al. (1991) *Drugs* 42(5):749). Interferons-alfa têm atividade contra infecção por papilomavírus humano, infecções por hepatite B e hepatite C (Finter, N.B. et al., 1991, acima; Kashima, H. et al. (1988) *Laryngoscope* 98:334; Dusheiko, G.M. et al. (1986) *J. Hematology* 3 (Supple. 2):S199; Davis, GL et al. (1989) *N. England J. Med.* 321:1501). O papel dos interferons e receptores de interferons na patogênese de certas doenças auto-imunes e inflamatórias também foi investigado (Benoit, P. et al. (1993) *J. Immunol.* 150(3):707).

Embora estas proteínas tenham valor terapêutico no tratamento de diversas doenças, elas não foram otimizadas para uso como farmacêuticos. Por exemplo, toxicidade limitante de dose, reatividade cruzada do receptor, e meias-vidas de soro curtas reduziram significativamente a utilidade clínica de muitas destas citocinas (Dusheiko, G. (1997) *Hepatology* 26:112S-121S; Vial, T. e Descotes, J. (1994) *Drug Experience* 10:115-150; Funke, I. et al. (1994)

Ann. Hematol. 68:49-52; Schomburg, A. et al. (1993) J. Cancer Res. Clin. Oncol. 119:745-755). Perfis de diversos e severos efeitos colaterais que acompanham a administração de interferon incluem sintomas parecidos com gripe, fadiga, alucinação, febre, elevação de enzima hepática, e leucopenia (Pontzer, C.H. et al. (1991) Cancer Res. 51:5304; Oldham, 1985, acima).

Vírus da hepatite C (HCV) é um vírus de RNA integrado não-hospedeiro com uma taxa de replicação muito alta e é portanto associado com um grande grau de diversidade genética. Pelo menos seis genótipos e mais do que trinta subtipos de RNA de HCV foram identificados. Foi mostrado que genótipo HCV é um preditor de resposta à terapia IFN-alfa. Foi encontrado que pacientes infectados com genótipos HCV 2 e 3 geralmente respondem bem à terapia com interferon. Pacientes infectados com genótipos 4, 5 e 6 tendem a responder não tão bem. Pacientes infectados com genótipo HCV 1 tendem a responder muito fracamente à terapia com interferon, com cerca de 50% dos pacientes com Genótipo 1 classificados com “não respondentes” para terapia com IFN-alfa. Genótipo 1 é atualmente a forma mais prevalente de hepatite C, infectando aproximadamente 70% dos pacientes nos Estados Unidos da América e 50% dos pacientes na Europa. Claramente, existe uma necessidade imperativa por terapias mais efetivas para infecção por HCV, particularmente da variedade Genótipo 1.

Existe evidência genética e bioquímica de que Genótipo HCV 1 (e outros subtipos) atenua ativamente a via de sinalização de IFN-alfa inibindo proteínas responsivas a IFN chave tal como a serina dsRNA-ativada/treonina proteína quinase PKR (Katze M.G. et al. (2002) Nat. Rev. Immunol. 2(9):675-687). Como uma provável consequência desta diversidade genética e inibição ativa da resposta antiviral, HCV (particularmente Genótipo 1) tem a capacidade de escapar da vigilância imune do hospedeiro, levando a uma alta taxa de infecção crônica. A extensiva heterogeneidade genética de HCV tem importantes implicações diagnósticas e clínicas,

potencialmente respondendo por variações no curso clínico, dificuldades no desenvolvimento de vacinas, e falta de resposta à terapia.

5 A presente invenção se destina à necessidade de moléculas de interferon-alfa que exibam estimulada eficácia antiviral e/ou imunomoduladora. A invenção fornece novos polipeptídeos interferon-alfa e conjugados de polipeptídeos, ácidos nucleicos codificando os polipeptídeos, e métodos de usar tais moléculas. Tais moléculas seriam de uso benéfico em uma variedade de aplicações, incluindo por exemplo, tratamentos terapêuticos e profiláticos, particularmente para infecções virais e doenças e condições associadas como infecções virais. A presente invenção responde a estas e outras necessidades.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

15 A presente invenção fornece novos polipeptídeos, incluindo variantes destes e proteínas de fusão compreendendo tais polipeptídeos. A invenção também fornece conjugados compreendendo um polipeptídeo da invenção covalentemente ligado a uma ou mais unidades não polipeptídicas. A invenção também fornece ácidos nucleicos codificando qualquer dos polipeptídeos da invenção, e vetores e células hospedeiras compreendendo tais ácidos nucleicos. Em adição, a invenção fornece métodos de fazer e usar tais polipeptídeos, conjugados, e ácidos nucleicos, e outras características perceptíveis com revisão adicional.

25 Em um aspecto, a invenção fornece um polipeptídeo isolado ou recombinante, o polipeptídeo compreendendo uma sequência identificada como uma das SEQ ID NO:1-SEQ ID NO: 319. A invenção também fornece proteínas de fusão e conjugados compreendendo qualquer destes polipeptídeos, ácidos nucleicos codificando estes polipeptídeos, e métodos de fazer e usar estes polipeptídeos.

A invenção também fornece polipeptídeos isolados ou recombinantes que compreendem cada uma sequência que difere em 0 a 16

posições de aminoácidos de uma seqüência selecionada a partir de SEQ ID NO:1 - SEQ ID NO:319, por exemplo, difere em 0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, ou 16 posições de aminoácidos, por exemplo, em 0-16 posições de aminoácidos, em 0-15 posições de aminoácidos, em 0-14 posições de aminoácidos, em 0-13 posições de aminoácidos, em 0-12 posições de aminoácidos, 0-11 posições de aminoácidos, em 0-10 posições de aminoácidos, em 0-9 posições de aminoácidos, em 0-8 posições de aminoácidos, em 0-7 posições de aminoácidos, em 0-6 posições de aminoácidos, em 0-5 posições de aminoácidos, em 0-4 posições de aminoácidos, em 0-3 posições de aminoácidos, em 0-2 posições de aminoácidos, ou em 0-1 posições de aminoácidos. Alguns tais polipeptídeos compreendem uma seqüência que difere em 0 a 16 posições de aminoácidos de uma seqüência selecionada a partir de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:94, SEQ ID NO:103, SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:140, SEQ ID NO:141, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:167, SEQ ID NO:171, SEQ ID NO:176, SEQ ID NO:179, SEQ ID NO:191, SEQ ID NO:195, SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:258, SEQ ID NO:260, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:263, SEQ ID NO:266, SEQ ID NO:293, SEQ ID NO:296, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:298, SEQ ID NO:303, SEQ ID NO:306, SEQ ID NO:310, e SEQ ID NO:312. Alguns tais polipeptídeos exibem uma atividade de interferon-alfa (tal como, por exemplo, atividade antiviral, atividade de diferenciação de TH1, e/ou atividade antiproliferativa).

A invenção também inclui polipeptídeos isolados ou recombinantes que compreendem cada uma seqüência que difere em 0 a 16 posições de aminoácidos de uma seqüência selecionada a partir de SEQ ID

NO:312 (M01); SEQ ID NO:262 (M04); SEQ ID NO:266 (M05); SEQ ID
 NO:232 (M23); SEQ ID NO:88 (M45); SEQ ID NO:297 (M20); SEQ ID
 NO:167 (M27); SEQ ID NO:107 (M09); SEQ ID NO:208 (M02); SEQ ID
 NO:94 (M33); SEQ ID NO:141 (M37); SEQ ID NO:46 (M30); SEQ ID
 5 NO:171 (M22); SEQ ID NO:310 (M24); SEQ ID NO:176 (M44); SEQ ID
 NO:26 (M31); SEQ ID NO:89 (M10); SEQ ID NO:296 (M14); SEQ ID
 NO:148 (M03); SEQ ID NO:18 (M46); SEQ ID NO:10 (M26); SEQ ID
 NO:87 (M21); SEQ ID NO:103 (M38); SEQ ID NO:234 (M28); SEQ ID
 NO:30 (M19); SEQ ID NO:179 (M11); SEQ ID NO:2 (M34); SEQ ID
 10 NO:260 (M07); SEQ ID NO:306 (M18); SEQ ID NO:140 (M40); SEQ ID
 NO:127 (M16); SEQ ID NO:293 (M25); SEQ ID NO:195 (M29); SEQ ID
 NO:191 (M36); SEQ ID NO:263 (M06); SEQ ID NO:1 (M32); SEQ ID
 NO:298 (M39); SEQ ID NO:24 (M42); SEQ ID NO:258 (M08); SEQ ID
 NO:124 (M35); SEQ ID NO:7 (M41); SEQ ID NO:9 (M12); SEQ ID NO:303
 15 (M17); e SEQ ID NO:6 (M43); por exemplo, difere em 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,
 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, ou 16 posições de aminoácidos, por exemplo, difere
 em 0-16 posições de aminoácidos, 0-15 posições de aminoácidos, em 0-14
 posições de aminoácidos, em 0-13 posições de aminoácidos, em 0-12
 posições de aminoácidos, 0-11 posições de aminoácidos, em 0-10 posições de
 20 aminoácidos, em 0-9 posições de aminoácidos, em 0-8 posições de
 aminoácidos, em 0-7 posições de aminoácidos, em 0-6 posições de
 aminoácidos, em 0-5 posições de aminoácidos, em 0-4 posições de
 aminoácidos, em 0-3 posições de aminoácidos, em 0-2 posições de
 aminoácidos ou em 0-1 posições de aminoácidos, tal como, por exemplo,
 25 polipeptídeos descritos abaixo. Alguns tais polipeptídeos exibem uma
 atividade de interferon-alfa (tal como, por exemplo, atividade antiviral,
 atividade de diferenciação de TH1, e/ou atividade antiproliferativa). Alguns
 tais polipeptídeos exibem pelo menos atividade antiviral duas vezes maior do
 que IFN-alfa humano 2a em um ensaio antiviral de HeLa/EMCV. Alguns tais

polipeptídeos se ligam ao receptor de interferon-alfa humano com uma afinidade maior (EC_{50} menor) do que aquela de IFN-alfa 2a. Os polipeptídeos podem compreender adicionalmente um ou mais aminoácido(s) adicional(adicionais), tal como, por exemplo, uma metionina adicionada ao
5 término N. A invenção também fornece proteínas de fusão e conjugados compreendendo estes polipeptídeos, e ácidos nucleicos isolados ou recombinantes codificando estes polipeptídeos.

A invenção também fornece conjugados compreendendo um polipeptídeo da invenção, tal como qualquer dos polipeptídeos da invenção
10 descritos acima, e pelo menos uma unidade não polipeptídica ligada a um grupo de ligação do polipeptídeo, caracterizado pelo fato de que o conjugado exibe uma atividade de interferon-alfa. Em algumas instâncias, a unidade não polipeptídica é um polímero (por exemplo, uma molécula de óxido de polialquileno, tal como um polietilenoglicol (PEG), tal como um
15 monometoxipolietilenoglicol (mPEG)), ou uma unidade de açúcar. A pelo menos uma unidade não polipeptídica pode, por exemplo, ser ligada a uma cisteína, a uma lisina, ao grupo amino N-terminal do polipeptídeo, ou a um sítio de glicosilação *in vivo* do polipeptídeo. A invenção também fornece métodos de fazer e usar tais conjugados.

A invenção também fornece ácidos nucleicos isolados ou recombinantes codificando qualquer dos polipeptídeos da invenção. A invenção também fornece vetores e células hospedeiras compreendendo tais ácidos nucleicos, e métodos de fazer polipeptídeos da invenção compreendendo cultivar células hospedeiras compreendendo tais ácidos
25 nucleicos.

Em outro aspecto, a invenção fornece um método de inibir replicação viral em células infectadas por vírus, o método compreendendo colocar em contato as células infectadas por vírus com um polipeptídeo ou um conjugado da invenção. A invenção também fornece um método de reduzir o

número de cópias de um vírus em células infectadas por vírus, compreendendo colocar em contato as células infectadas por vírus com um polipeptídeo ou um conjugado da invenção.

Em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratar uma condição que é responsiva a interferon-alfa, compreendendo administrar a um sujeito afligido com a condição uma composição compreendendo um polipeptídeo da invenção ou um conjugado da invenção em uma quantidade efetiva para melhorar um sintoma associado com a condição. Tais condições incluem infecção por vírus da Hepatite C Crônica, infecção por vírus da Hepatite B Crônica, Leucemia de Célula Capilar, Melanoma maligno, Linfoma Folicular, Condiloma Acuminado, Sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS, Linfoma não Hodgkin, Leucemia Mielógena Crônica, Carcinoma de Célula Basal, Mieloma Múltiplo, tumores carcinóides, câncer de bexiga, Doença de Crohn, Linfoma da Célula T Cutânea, Carcinoma de Célula Renal, Esclerose Múltipla, e AIDS. A invenção também inclui o uso de uma composição compreendendo um polipeptídeo da invenção ou um conjugado da invenção para tratar uma condição que é responsiva a interferon-alfa, tal como por exemplo uma condição descrita acima.

Estes e outros objetivos e características da invenção se tornarão mais inteiramente perceptíveis quando a descrição detalhada seguinte for lida em conjunção com as figuras acompanhantes.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1 mostra um alinhamento da sequência de um polipeptídeo da invenção (SEQ ID NO:1) com as seguintes seqüências de polipeptídeos interferon-alfa humanos (huIFN-alfa): huIFN-alfa 1a (SEQ ID NO:320), huIFN-alfa 2b (SEQ ID NO:321), huIFN-alfa 4b (SEQ ID NO:323), huIFN-alfa 5 (SEQ ID NO:324), huIFN-alfa 6 (SEQ ID NO:325), huIFN-alfa 7a (SEQ ID NO:326), huIFN-alfa 8b (SEQ ID NO:327), huIFN-alfa 10a (SEQ ID NO:328), huIFN-alfa 14a (SEQ ID NO:329), huIFN-alfa 16 (SEQ

ID NO:330), huIFN-alfa 17b (SEQ ID NO:331) e huIFN-alfa 21b (SEQ ID NO:332). As convenções de nomenclatura para as seqüências de huIFN-alfa estão de acordo com Allen G. and Diaz M.O. (1996) J. Interferon and Cytokine Res. 16:181-184. Posições de resíduos de aminoácidos em SEQ ID NOs:320-321 e 323-332 que são idênticas a SEQ ID NO:1 são indicadas com um ponto (.), e lacunas na seqüência são indicadas com um traço (-).

Figura 2 mostra um alinhamento da seqüência de um polipeptídeo da invenção (SEQ ID NO:312) com seqüências de polipeptídeos de interferon-alfa humano SEQ ID NOs:320-321 e 323-332, como descrito acima. Posições de resíduos de aminoácidos em SEQ ID NOs:320-321 e 323-332 que são idênticas a SEQ ID NO:312 são indicadas com um ponto (.), e lacunas na seqüência são indicadas com um traço (-).

Figura 3 mostra atividade antiviral em um ensaio HeLa/EMCV, expressa como EC_{50} (ng/ml), para os seguintes polipeptídeos exemplares da invenção: M04 (SEQ ID NO:262); M05 (SEQ ID NO:266); M23 (SEQ ID NO:232); M45 (SEQ ID NO:88); MO1 (SEQ ID NO:312); M20 (SEQ ID NO:297); M27 (SEQ ID NO:167); M09 (SEQ ID NO:107); MO2 (SEQ ID NO:208); M33 (SEQ ID NO:94); M37 (SEQ ID NO:141); M30 (SEQ ID NO:46); M22 (SEQ ID NO:171); M24 (SEQ ID NO:310); M44 (SEQ ID NO:176); M31 (SEQ ID NO:26); M10 (SEQ ID NO:89); M14 (SEQ ID NO:296); M03 (SEQ ID NO:148); M46 (SEQ ID NO:18); M26 (SEQ ID NO:10); M21 (SEQ ID NO:87); M38 (SEQ ID NO:103); M28 (SEQ ID NO:234); M19 (SEQ ID NO:30); M11 (SEQ ID NO:179); M34 (SEQ ID NO:2); M07 (SEQ ID NO:260); M18 (SEQ ID NO:306); M40 (SEQ ID NO:140); M16 (SEQ ID NO:127); M25 (SEQ ID NO:293); M29 (SEQ ID NO:195); M36 (SEQ ID NO:191); M06 (SEQ ID NO:263); M32 (SEQ ID NO:1); M39 (SEQ ID NO:298); M42 (SEQ ID NO:24); M08 (SEQ ID NO:258); M35 (SEQ ID NO:124); M41 (SEQ ID NO:7); M12 (SEQ ID NO:9); M17 (SEQ ID NO:303); e M43 (SEQ ID NO:6), quando comparada

com a atividade de polipeptídeos interferon-alfa de referência hulFNa-2a (SEQ ID NO:322) e hulFNa-2b (SEQ ID NO:321).

Figura 4 mostra a matriz de substituição BLOSUM62.

Figuras 5A, 5B e 5C mostram exemplos de cálculos de escores de alinhamento usados para determinar alinhamentos ótimos de seqüências, usando os seguintes parâmetros: matriz BLOSUM62, penalidade de abertura de lacuna = 11, e penalidade de extensão de lacuna = 1. Figura 5A mostra um alinhamento de resíduos 29-50 de SEQ ID NO:1 (superior) com resíduos 30-52 de SEQ ID NO:312 (inferior). Figuras 5B e 5C mostram cada um um alinhamento de resíduos 29-50 de SEQ ID NO:312 (superior) com resíduos 30-50 de SEQ ID NO:321 (inferior), onde Figura 5B mostra o cálculo de escore de alinhamento sem introdução de uma lacuna no alinhamento, e Figura 5C mostra o cálculo de escore de alinhamento com uma introdução de uma lacuna no alinhamento.

Figuras 6A-6V mostram as seqüências de aminoácidos de polipeptídeos exemplares da invenção, identificadas neste lugar como SEQ ID NOs:1-319.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

DEFINIÇÕES

A menos que de outra forma definido neste lugar ou no resto do relatório, todos os termos técnicos e científicos usados neste lugar têm o mesmo significado como geralmente entendido por aqueles de ordinário verso na técnica a qual a invenção pertence.

Uma “seqüência de polipeptídeos” (por exemplo, uma proteína, polipeptídeo, peptídeo, etc) é um polímero de aminoácidos compreendendo aminoácidos naturalmente ocorrentes ou análogos de aminoácido artificiais, ou uma série de partes representando um polímero de aminoácido, dependendo do contexto. Dada a degenerescência do código genético, um ou mais ácidos nucleicos, ou os ácidos nucleicos

complementares destes, que codificam uma seqüência de polipeptídeos específica podem ser determinados a partir de seqüência de polipeptídeos.

Uma “seqüência de polinucleotídeos” (por exemplo, um ácido nucleico, polinucleotídeo, oligonucleotídeo, etc) é um polímero de nucleotídeos compreendendo nucleotídeos A,C,T,U,G ou outros nucleotídeos naturalmente ocorrentes ou análogos de nucleotídeos artificiais, ou uma série de partes representando um ácido nucleico, dependendo do contexto. Ou o dado ácido nucleico, ou o ácido nucleico complementar podem ser determinados a partir de qualquer seqüência de polinucleotídeos especificada.

Numeração de um dado polímero de aminoácidos ou polímero de ácidos nucleicos “corresponde a” ou é “relativa a” a numeração de um polímero de aminoácidos ou polímero de ácidos nucleicos selecionado quando a posição de qualquer componente do polímero dado (por exemplo, aminoácido, nucleotídeo, também referido genericamente como um “resíduo”) é designada por referência ao mesmo ou uma posição equivalente no selecionado polímero de aminoácido ou ácido nucleico, preferivelmente do que pela posição numérica atual do componente no polímero dado. Assim, por exemplo, a numeração de uma dada posição de aminoácido em uma dada seqüência de polipeptídeos corresponde à mesma ou equivalente posição de aminoácido em uma seqüência de polipeptídeos selecionada usada como uma seqüência de referência.

Uma “posição equivalente” (por exemplo, uma “posição de aminoácido equivalente”, ou “posição de ácido nucleico equivalente” ou “posição de resíduo equivalente”) é definida neste lugar como uma posição (tal como, uma posição de aminoácido ou posição de ácido nucleico ou posição de resíduo) de uma seqüência de polipeptídeos de teste (ou de polinucleotídeos de teste) que se alinha com uma posição correspondente de uma seqüência de polipeptídeos de referência (ou de polinucleotídeos de referência), quando alinhado otimamente usando um algoritmo de

alinhamento como descrito neste lugar. A posição de aminoácido equivalente do polipeptídeo teste necessita não ter o mesmo número de posição numérica do que a posição correspondente do polipeptídeo referência; da mesma maneira, a posição de ácido nucleico equivalente do polinucleotídeo teste

5 necessita não ter o mesmo número de posição numérica do que a posição correspondente do polinucleotídeo referência. Como um exemplo, Figura 1 mostra a seqüência de um polipeptídeo da invenção identificada neste lugar como SEQ ID NO:1 (clone M32) otimamente alinhada com várias seqüências de polipeptídeos conhecidas de interferon-alfa humanos. Neste exemplo,

10 posição de aminoácido número 90 de SEQ ID NO:1 (Tyr90, isto é Y90) é considerada como sendo uma posição de aminoácido equivalente (isto é "equivalente a") àquela de posição de aminoácido número 89 (Tyr89, isto é Y89) de SEQ ID NO:321 (IFN-alfa humano 2b), uma vez que aminoácido número 90 de SEQ ID NO:1 se alinha com aminoácido número 89 de SEQ ID

15 NO:321. Em outras palavras, posição de aminoácido 90 de SEQ ID NO:1 "corresponde a" posição de aminoácido 89 de SEQ ID NO:321. Da mesma maneira, resíduo Y90 (Tyr90) em SEQ ID NO:1 é entendido por corresponder a, por exemplo, resíduo D90 (Asp90) em SEQ ID NO:312 (clone M01, veja Figura 2), de forma que, por exemplo, a substituição Y9OF em relação a SEQ

20 ID NO:1 é entendida por corresponder à substituição D9OF em relação a, por exemplo, SEQ ID NO:312, e assim por diante.

Duas seqüências de polipeptídeos são "otimamente alinhadas" quando elas são alinhadas usando parâmetros definidos, isto é, uma matriz de substituição de aminoácido definida, penalidade de existência de lacuna

25 (também chamada penalidade de abertura de lacuna), e penalidade de extensão de lacuna, de forma a chegar ao número de similaridade mais alto possível para o par de seqüências. A matriz BLOSUM62 (Henikoff and Henikoff (1992) Proc.Natl. Acad. Sci. USA 89(22): 10915-10919) é freqüentemente usada como uma matriz de substituição de pontuação padrão

em algoritmos de alinhamento de seqüência de polipeptídeos (tal como BLAST). A penalidade da existência de lacuna é imposta para a introdução de uma simples lacuna de aminoácido em uma das seqüências alinhadas, e a penalidade de extensão de lacuna é imposta para cada posição de resíduo na lacuna. A menos que de outra maneira determinado, parâmetros de alinhamento empregados neste lugar são: matriz de pontuação BLOSUM62, penalidade de existência de lacuna =11, e penalidade de extensão de lacuna =1. O escore de alinhamento é definido pelas posições de aminoácidos de cada seqüência na qual o alinhamento começa e termina (por exemplo a janela de alinhamento), e opcionalmente pela inserção de uma lacuna ou múltiplas lacunas em uma ou ambas seqüências, de forma a chegar ao número de similaridade mais alto possível, como descrito em mais detalhe abaixo na seção intitulada “Identidade de Seqüência Percentual”.

A terminologia usada para identificar as posições de aminoácidos e substituições de aminoácidos é ilustrada como segue: Q52 indica que a posição número 52 é ocupada por um resíduo de glutamina (Gln) em uma seqüência de aminoácidos de referência, tal como SEQ ID NO:1. Q52E indica que o resíduo de glutamina de posição 52 foi substituído por um resíduo de ácido glutâmico (Glu). Substituições alternativas são indicadas com um "/", por exemplo, Q52E/P significa uma seqüência de aminoácidos na qual o resíduo de glutamina em posição 52 é substituído por um resíduo de ácido glutâmico ou um resíduo de prolina. Substituições múltiplas podem ser algumas vezes indicadas com um "+", por exemplo A51T + Q52E/P indica uma seqüência de aminoácidos que contém uma substituição do resíduo de alanina em posição 51 por um resíduo de treonina e uma substituição do resíduo de glutamina em posição 52 por um resíduo de ácido glutâmico ou um resíduo de prolina. Deleções são indicadas por um asterisco. Por exemplo, Q52* indica que o resíduo de glutamina em posição 52 foi deletado. Deleções de dois ou mais aminoácidos contínuos podem ser indicadas como segue, por

exemplo, R161*-E166* indica a deleção de resíduos R161-E166 inclusive (isto é, resíduos 161, 162, 163, 164, 164, e 166 são deletados). Inserções são indicadas da seguinte maneira: Inserção de um resíduo de serina adicional depois do resíduo de glutamina localizado em posição 52 é indicada como Q52QS. Substituições e inserções combinadas são indicadas da seguinte maneira: Substituição do resíduo de glutamina em posição 52 por um resíduo de serina e inserção de um resíduo de alanina depois do resíduo de aminoácido em posição 52 é indicada como Q52SA.

A menos que de outra maneira indicado, a numeração da posição de resíduos de aminoácidos recitada neste lugar é em relação à sequência de aminoácidos SEQ ID NO:1. É para ser entendido que enquanto exemplos e modificações para o polipeptídeo parental são geralmente fornecidos neste lugar em relação à sequência de aminoácidos SEQ ID NO:1 (ou em relação à outra sequência especificada), os exemplos referem-se a outros polipeptídeos da invenção, e as modificações descritas neste lugar podem ser feitas em posições de aminoácidos equivalentes de qualquer dos outros polipeptídeos descritos neste lugar. Assim, como um exemplo, a substituição Y9OF em relação a SEQ ID NO:1 é entendida por corresponder à substituição D9OF em SEQ ID NO:312, e assim por diante.

O termo “exibindo (por exemplo, exhibe, ou tendo, ou tem) uma atividade de interferon-alfa” é pretendido para indicar que o polipeptídeo ou conjugado da invenção tem pelo menos uma atividade exibida por um polipeptídeo interferon-alfa de referência (tal como, por exemplo, uma polipeptídeo interferon-alfa humano, por exemplo, huINF-alfa 2b identificado neste lugar como SEQ ID NO:321, huINF-alfa 2a identificado neste lugar como SEQ ID NO:322, hINF-alfa 8b identificado neste lugar como SEQ ID NO:327, ou qualquer outro polipeptídeo interferon-alfa conhecido na técnica, tal como, por exemplo, aqueles listados em Allen G and Diaz M.O. (1996, acima)). Tal atividade inclui a capacidade de sinalizar através de um receptor

de interferon-alfa, como evidenciado, por exemplo, por um ou mais de: inibição da replicação viral em células infectadas por vírus (“atividade antiviral”); aumento da diferenciação de células-T naíve para um fenótipo T_H1 e/ou supressão da diferenciação de células-T naíve para um fenótipo T_H2 (“atividade de diferenciação T_H1); inibição da proliferação celular (“atividade antiproliferativa”). A uma ou mais atividade de interferon-alfa é ensaiada usando ensaios conhecidos na técnica e/ou descritos nos Exemplos.

Um polipeptídeo ou um conjugado exibindo uma atividade de interferon-alfa é considerado como tendo tal atividade quando ele apresenta uma atividade mensurável, por exemplo, uma mensurável atividade antiviral, atividade antiproliferativa, ou atividade de diferenciação T_H1 (por exemplo, como determinado por ensaios conhecidos na técnica e/ou descritos nos Exemplos). Alguém de verso na técnica reconhece que o que constitui uma atividade mensurável depende em parte da natureza do ensaio sendo empreendido, mas como uma diretriz geral uma atividade mensurável é uma na qual o sinal de ensaio gerado na presença do composto de teste (por exemplo, um polipeptídeo da invenção) é quantificável diferente do sinal de ensaio gerado na ausência do composto de teste. É para ser entendido que um polipeptídeo ou conjugado da invenção não necessita exibir todas das atividades conhecidas de um interferon-alfa de referência particular, ou exibir tais atividades na mesma extensão que o interferon-alfa de referência. Em algumas instâncias a atividade exibida por um polipeptídeo ou conjugado da invenção (como evidenciado, por exemplo, por um EC_{50} , atividade específica, ou outro valor relacionado à atividade), pode ser cerca de igual a, ser menos do que, ou maior do que aquela da atividade particular exibida por um interferon-alfa de referência.

Uma “variante” é um polipeptídeo compreendendo uma sequência que difere em uma ou mais posições de aminoácidos daquela da sequência de polipeptídeos parental. Por exemplo, uma variante pode

compreender uma seqüência que difere da seqüência de polipeptídeos parental em até 10% do número total de resíduos da seqüência de polipeptídeos parental, tal como em até 8% dos resíduos, por exemplo, em até 6%, 5%, 4%, 3%, 2% ou 1% do número total de resíduos da seqüência de polipeptídeos parental. Por exemplo, uma variante de SEQ ID NO:1 pode compreender uma seqüência que difere de SEQ ID NO:1 em 1 a 16 posições de aminoácidos (tal como em 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16 posições de aminoácidos), por exemplo em 1-15 posições de aminoácidos, em 1-14 posições de aminoácidos, em 1-13 posições de aminoácidos, em 1-12 posições de aminoácidos, em 1-11 posições de aminoácidos, em 1-10 posições de aminoácidos, em 1-9 posições de aminoácidos, em 1-8 posições de aminoácidos, em 1-7 posições de aminoácidos, em 1-6 posições de aminoácidos, em 1-5 posições de aminoácidos, em 1-4 posições de aminoácidos, em 1-3 posições de aminoácidos, ou em 1-2 posições de aminoácidos.

O termo “polipeptídeo parental” ou “interferon-alfa parental” é pretendido para indicar a seqüência de polipeptídeos a ser modificada em conformidade com a presente invenção. A seqüência de polipeptídeos parental pode ser aquela de IFN-alfa naturalmente ocorrente (tal como IFN-alfa de mamífero, por exemplo, IFN-alfa de primata, tal como um IFN-alfa humano, tal como um polipeptídeo huIFN-alfa identificado neste lugar como SEQ ID NOs:320-332, ou outra seqüência de huIFN-alfa como aquelas descritas neste lugar e/ou em Allen G. and Diaz M.O. (1996), *acima*). A seqüência de polipeptídeos parental pode ser aquela de um interferon-alfa não naturalmente ocorrente (isto é, “sintético”), tal como um IFN-alfa Con 1 (SEQ ID NO:333). Em algumas instâncias, o polipeptídeo parental a ser modificado pode ele mesmo ser um polipeptídeo da invenção, tal como, por exemplo, qualquer uma de SEQ ID NOs:1-319.

“Naturalmente ocorrente” como aplicado a um objeto se refere

ao fato de que o objeto pode ser encontrado na natureza em distinção de ser artificialmente produzido pelo homem. Por exemplo, uma seqüência de polipeptídeos ou polinucleotídeos que está presente em um organismo (incluindo tecidos de vírus, bactérias, protozoários, insetos, plantas ou mamíferos) que podem ser isolados de uma fonte na natureza e que não foi modificado intencionalmente pelo homem no laboratório é naturalmente

5
ocorrente. “Não naturalmente ocorrente” (também denominado “sintético” ou “artificial”) como aplicado a um objeto significa que o objeto não é naturalmente ocorrente – i.e, o objeto não pode ser encontrado na natureza em

10
distinção de ser artificialmente produzido pelo homem.

Um “fragmento” ou “subseqüência” é qualquer porção de uma seqüência inteira, até mas não incluindo a seqüência inteira. Assim, um fragmento ou subseqüência se refere a uma seqüência de aminoácidos ou ácidos nucleicos que compreende uma parte de uma seqüência maior de

15
aminoácidos (por exemplo, polipeptídeo) ou ácidos nucleicos (por exemplo, polinucleotídeo).

Um tipo de fragmento contemplado pela presente invenção é um fragmento no qual resíduos de aminoácidos são removidos do término N ou do término C do polipeptídeo parental (ou ambas); tal um polipeptídeo é

20
considerado sendo “truncado N-terminalmente” ou “truncado C-terminalmente”, respectivamente. É conhecido que deleção de pelo menos dos quatro primeiros aminoácidos do término N não afeta significativamente a atividade de interferon-alfa (Lydon, N.B. *et al.* (1985) *Biochemistry* 24:4131-41). Além disso, variantes retendo atividade de interferon-alfa foram descritas

25
caracterizadas pelo fato de que entre 7 e 11 aminoácidos foram deletados do término C (Cheetham B.F. *et al.* (1991) *Antiviral Res.* 15(1):27-39; Chang N.T. *et al.* (1983) *Arch. Biochem. Biophys.* 221(2):585-589; Franke A.E. *et al.* (1982) *DNA* 1(3):223-230).

Um “receptor” por exemplo, um “receptor de interferon-alfa”

(também conhecido como um “receptor de interferon Tipo 1” é um receptor que é ativado nas células por um interferon-alfa, por exemplo, liga um interferon-alfa e inicia sinalização intracelular, tal como um receptor de interferon tipo 1 compreendendo subunidades de receptor IFNAR-2 e IFNAR-1 (Domanski et al. (1998) J. Biol. Chem. 273(6):3144-3147; Mogensen et al. (1999) Journal of Interferon and Cytokine Research, 19:1069-1098). No contexto desta invenção, também é pretendido que receptor inclua formas truncadas de uma molécula de receptor de comprimento total, tal como, por exemplo, uma molécula de receptor que carece de uma porção de ligação de membrana, tal como uma forma solúvel de uma molécula de receptor (também conhecida como “receptor solúvel”) que compreende um domínio de ligação extracelular, que liga um interferon-alfa, mas pode não necessariamente ligar a uma membrana e/ou iniciar sinalização intracelular.

Uma “afinidade de ligação específica” entre duas moléculas, por exemplo, um ligante e um receptor, significa uma ligação preferencial de uma molécula com outra em uma mistura de moléculas. A ligação de moléculas é tipicamente considerada específica se a afinidade de ligação é de cerca de $1 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ a cerca de $1 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$ ou maior (isto é, K_D de cerca de 10^{-4} a 10^{-9} ou menos). Afinidade de ligação entre um ligante e um receptor pode ser medida por técnicas padrão conhecidas por aqueles de verso na técnica. Exemplos não limitantes das técnicas bem conhecidas para medir afinidades de ligação incluem tecnologia Biacore® (Biacore AB, Sweden), microcalorimetria de titulação isotérmica (MicroCal LLC, Northampton, MA USA), ELISA, e citometria de fluxo (por exemplo, FACS). Por exemplo, métodos de citometria de fluxo podem ser usados para selecionar por populações de moléculas (tal como, por exemplo, ligantes que se apresentam em superfície celular) que se ligam especificamente ao associado membro do par de ligação (tal como um receptor). Complexos ligante-receptor podem ser

detectados e classificados por fluorescência (por exemplo, reagindo o complexo com um anticorpo fluorescente que reconhece o complexo, ou reagindo um complexo compreendendo um ligante biotinilado com uma sonda fluorescente conjugada a estreptavidina). Moléculas de interesse que
5 ligam a um membro associado do par de ligação (por exemplo, receptor) são classificadas e re-classificadas na presença de concentrações mais baixas do receptor. Realizando múltiplos ciclos de classificação na presença de concentrações decrescentes do receptor (uma variação de concentração exemplar sendo na ordem de 10^{-6} M abaixo até 10^{-9} M, isto é, 1 micromolar
10 (μ M) abaixo até 1 nanomolar (nM), ou menos, dependendo da natureza da interação ligante-receptor), populações enriquecidas de moléculas exibindo afinidade de ligação específica para o receptor podem ser obtidas.

Um polipeptídeo, ácido nucleico, ou outro componente é “isolado” quando ele é parcialmente ou completamente separado dos
15 componentes com os quais é normalmente associado (outros peptídeos, polipeptídeos, proteínas (incluindo complexos, por exemplo, polimerases e ribossomos que podem acompanhar uma sequência nativa), ácidos nucleicos, células, reagentes sintéticos, contaminantes celulares, componentes celulares, etc.), por exemplo, tal como de outros componentes com os quais é
20 normalmente associado na célula da qual ele foi originalmente derivado. Um polipeptídeo, ácido nucleico, ou outro componente é isolado quando ele é parcialmente ou completamente recuperado ou separado dos componentes do seu ambiente natural, de forma que ele é a espécie predominante presente na composição, mistura, ou coleção de componentes (isto é, em uma base molar
25 ele é mais abundante do que qualquer outra espécie individual na composição). Em algumas instâncias, a preparação consiste de mais do que cerca de 60%, 70%, ou 75%, tipicamente mais do que cerca de 80%, ou preferivelmente mais do que cerca de 90% das espécies isoladas.

Um ácido nucleico “substancialmente puro” ou “isolado” (por

exemplo, RNA ou DNA), polipeptídeo, proteína, ou composição também significa onde as espécies objeto (por exemplo, ácido nucleico ou polipeptídeo) compreendem pelo menos cerca de 50, 60, ou 70 por cento em peso (em uma base molar) de todas as macromoléculas presentes. Uma
5 composição substancialmente pura ou isolada também pode compreender pelo menos cerca de 80, 90, ou 95 por cento em peso de todas as espécies macromoleculares presentes na composição. Uma espécie objeto isolada também pode ser purificada para homogeneidade essencial (espécies contaminantes não podem ser detectadas na composição por métodos de
10 detecção convencionais) caracterizada pelo fato de que a composição consiste essencialmente de derivados de uma espécie macromolecular única. O termo “purificado” geralmente denota que um ácido nucleico, polipeptídeo, ou proteína leva a ocorrer essencialmente uma banda em um gel eletroforético. Isto significa tipicamente que o ácido nucleico, polipeptídeo, ou proteína é
15 pelo menos cerca de 50% puro, 60% puro, 70% puro, 75% puro, mais preferivelmente pelo menos cerca de 85% puro, e mais preferivelmente ainda pelo menos cerca de 99% puro.

O termo “ácido nucleico isolado” pode se referir a um ácido nucleico (por exemplo, RNA ou DNA) que não é imediatamente contíguo
20 com ambas seqüências de codificação com as quais é imediatamente contíguo (isto é, um em 5’ e outro no final 3’) no genoma naturalmente ocorrente do organismo do qual o ácido nucleico da invenção é derivado. Assim, este termo inclui, por exemplo, um cDNA ou um fragmento de DNA genômico produzido por reação em cadeia da polimerase (PCR) ou tratamento por
25 endonuclease de restrição, se tal cDNA ou fragmento de DNA genômico é incorporado em um vetor, integrado ao genoma do mesmo ou de uma espécie diferente do organismo, incluindo, por exemplo, um vírus, do qual ele foi originalmente derivado, ligado a uma seqüência de codificação adicional para formar um gene híbrido codificando um polipeptídeo quimérico, ou

independente de quaisquer outras seqüências de DNA. O DNA pode ser dupla fita ou fita simples, sentido ou anti-sentido.

Um “polinucleotídeo recombinante” ou um “polipeptídeo recombinante” é um polinucleotídeo ou polipeptídeo não naturalmente
5 ocorrente que pode incluir seqüências de ácidos nucleicos ou aminoácidos, respectivamente, de mais de uma fonte de ácido nucleico ou polipeptídeo, cuja fonte de ácido nucleico ou polipeptídeo pode ser ácido nucleico ou polipeptídeo naturalmente ocorrente, ou pode ela própria ter sido sujeita a mutagênese ou outro tipo de modificação. Um ácido nucleico ou polipeptídeo
10 pode ser julgado “recombinante” quando ele é sintético ou artificial ou manipulado, ou derivado de um polipeptídeo ou ácido nucleico sintético ou artificial ou manipulado. Um ácido nucleico recombinante (por exemplo, DNA ou RNA) pode ser feito pela combinação (por exemplo combinação artificial) de pelo menos dois segmentos da seqüência que não são
15 tipicamente incluídos juntos, não tipicamente associados um com o outro, ou são de outra maneira tipicamente separados um do outro. Um ácido nucleico recombinante pode compreender uma molécula de ácido nucleico formada pela reunião ou combinação de segmentos de ácido nucleico de diferentes fontes e/ou sintetizados artificialmente. Um “polipeptídeo recombinante”
20 freqüentemente se refere a um polipeptídeo que resulta de um ácido nucleico clonado ou recombinante. Os polinucleotídeos ou polipeptídeos fonte dos quais as diferentes seqüências de ácidos nucleicos e polipeptídeos são derivadas são algumas vezes homólogos (isto é, tem, ou codificam um polipeptídeo que codifica, a mesma ou similar estrutura e/ou função), e são
25 freqüentemente de diferentes isolados, sorotipos, linhagens, espécies, de organismo ou de diferentes estados de doença, por exemplo.

O termo “recombinante” quando usado em referência, por exemplo, a uma célula, polinucleotídeo, vetor, proteína, ou polipeptídeo tipicamente indica que a célula, polinucleotídeo ou vetor foi modificado pela

introdução de um ácido nucleico heterólogo (ou exógeno) ou pela alteração de um ácido nucleico nativo, ou que a proteína ou polipeptídeo foi modificado pela introdução de um aminoácido heterólogo, ou que a célula é derivada de uma célula também modificada. Células recombinantes expressam seqüências de ácidos nucleicos que não são encontradas na forma nativa (não recombinante) da célula ou expressam seqüências de ácidos nucleicos que seriam de outra maneira expressas anormalmente, sub-expressas, ou não expressas de forma alguma. O termo “recombinante” quando usado em referência a uma célula indica que a célula replica um ácido nucleico heterólogo, ou expressa um polipeptídeo codificado por um ácido nucleico heterólogo. Células recombinantes podem conter seqüências de codificação que não são encontradas dentro forma nativa (não recombinante) da célula. Células recombinantes também podem conter seqüências de codificação encontradas na forma nativa da célula caracterizadas pelo fato de que seqüências de codificação são modificadas e re-introduzidas na célula por meios artificiais. O termo também abrange células que contêm ácido nucleico endógeno a célula que foi modificada sem remover o ácido nucleico da célula; tais modificações incluem aquelas obtidas por reposição gênica, mutação sítio-específica, recombinação, e técnicas relacionadas.

O termo “produzido recombinantemente” se refere a uma combinação artificial normalmente acompanhada por ou meios de síntese química, recombinação de seqüência recursiva de segmentos de ácidos nucleicos ou outros métodos de geração de diversidade (tal como, por exemplo, embaralhamento) de nucleotídeos, ou manipulação de segmentos isolados de ácidos nucleicos, por exemplo, por técnicas de engenharia genética conhecidas por aqueles com ordinário verso na técnica. “Expresso recombinantemente” tipicamente se refere a técnicas para a produção de um ácido nucleico recombinante *in vitro* e transferência do ácido nucleico recombinante para células *in vivo*, *in vitro*, ou *ex vivo* onde ele possa ser

expresso ou propagado.

Uma “gaveta de expressão recombinante” ou simplesmente uma “gaveta de expressão” é uma construção de ácido nucleico, gerada recombinantemente ou sinteticamente, com elementos de ácidos nucleicos que são capazes de efetuar expressão de um gene estrutural em hospedeiros compatíveis com tais seqüências. Gavetas de expressão incluem pelo menos promotores e opcionalmente, sinais de terminação de transcrição. Tipicamente, a gaveta de expressão recombinante inclui um ácido nucleico a ser transcrito (por exemplo, um ácido nucleico codificando um polipeptídeo desejado), e um promotor. Fatores adicionais necessários ou úteis para efetuar expressão também podem ser usados como descrito neste lugar. Por exemplo, uma gaveta de expressão pode também incluir seqüências de nucleotídeos que codificam uma seqüência sinal que direciona a secreção de uma proteína expressa da célula hospedeira. Sinais de terminação de transcrição, estimuladores, e outras seqüências de ácidos nucleicos que influenciam expressão gênica, também podem ser incluídos em uma gaveta de expressão.

Um “imunogene” se refere a uma substância capaz de provocar uma resposta imune, e inclui, por exemplo, antígenos, autoantígenos que exercem um papel em indução de doenças autoimunes, e antígenos associados com tumores expressos em células cancerosas. Uma resposta imune geralmente se refere ao desenvolvimento de uma resposta celular ou mediada por anticorpo a um agente, tal como um antígeno ou fragmento deste ou ácido nucleico codificando tal agente. Em algumas instâncias, uma tal resposta compreende a produção de pelo menos um ou uma combinação de CTLs, células B, ou várias classes de células T que são direcionadas especificamente para células apresentando antígeno expressando o antígeno de interesse.

Um “antígeno” se refere a uma substância capaz de obter a formação de anticorpos em um hospedeiro, ou gerar população específica de

linfócitos reativos com esta substância. Antígenos são tipicamente macromoléculas (por exemplo, proteínas e polissacarídeos) e são exógenas ao hospedeiro.

Um “adjuvante” se refere a uma substância que estimula as propriedades de estimulação imune de um antígeno ou o(s) efeito(s) farmacológico(s) de uma droga. Um adjuvante pode estimular não especificamente a resposta imune a um antígeno. “Adjuvante Completo de Freund”, por exemplo, é uma emulsão de óleo e água contendo um imunogene, um agente emulsificante, e micobactérias. Outro exemplo, “Adjuvante incompleto de Freund”, é o mesmo, mas sem micobactérias.

Um vetor é um componente ou composição para facilitar a transdução celular ou transfecção por um ácido nucleico selecionado, ou expressão do ácido nucleico na célula. Vetores incluem, por exemplo, plasmídeos, cosmídeos, vírus, YACs, bactérias, poli-lisina, etc. Um “vetor de expressão” é uma construto ou seqüência de ácidos nucleicos, gerada recombinantemente ou sinteticamente, com uma série de elementos de ácidos nucleicos específicos que permite transcrição de um ácido nucleico particular em uma célula hospedeira. O vetor de expressão pode ser parte de um plasmídeo, vírus, ou fragmento de ácido nucleico. O vetor de expressão inclui tipicamente um ácido nucleico a ser transcrito ligado operavelmente a um promotor. O ácido nucleico a ser transcrito é tipicamente sob a direção ou controle do promotor.

“Substancialmente o comprimento total de uma seqüência de polinucleotídeos” ou “substancialmente o comprimento total de uma seqüência de polipeptídeos” se refere à pelo menos 50%, geralmente pelo menos cerca de 60%, 70%, ou 75%, normalmente pelo menos cerca de 80%, ou tipicamente pelo menos cerca de 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% ou mais de um comprimento de uma seqüência de polinucleotídeos ou seqüência de polipeptídeos.

O termo “imunoensaio” inclui um ensaio que uso um anticorpo ou imunogene para ligar ou ligar especificamente um antígeno. O imunoensaio é tipicamente caracterizado pelo uso de propriedades de ligação específicas de um anticorpo particular para isolar, acertar, e/ou quantificar o antígeno.

O termo “sujeito” como usado neste lugar inclui, mas não é limitado a, um organismo; um mamífero, incluindo, por exemplo, um humano, primata não humano (babuíno, orangotango, macaco), camundongo, porco, vaca, cabra, gato, coelho, rato, porco da índia, hamster, cavalo, macaco, ovelha, ou outro mamífero não humano; um não mamífero, incluindo, por exemplo, um não mamífero vertebrado, tal como uma ave (por exemplo, uma galinha ou pato) ou um peixe, ou um não mamífero invertebrado.

O termo “composição farmacêutica” significa uma composição adequada para uso farmacêutico em um sujeito, incluindo um animal ou humano. Uma composição farmacêutica geralmente compreende uma quantidade efetiva de um agente ativo e um carreador, incluindo, por exemplo, um carreador farmacêuticamente aceitável.

O termo “quantidade efetiva” significa uma dosagem ou quantidade suficiente para produzir um resultado desejado. O resultado desejado pode compreender uma melhora objetiva ou subjetiva no destinatário da dosagem ou quantidade.

Um “tratamento profilático” é um tratamento administrado a um sujeito que não manifesta sinais ou sintomas de uma doença, patologia, ou desordem médica, ou manifesta apenas sinais prematuros de uma doença, patologia, ou desordem, tal que tratamento é administrado para o propósito de diminuir, prevenir, ou reduzir o risco de desenvolver a doença, patologia, ou desordem médica. Um tratamento profilático funciona como um tratamento preventivo contra uma doença ou desordem. Uma “atividade profilática” é

uma atividade de um agente, tal como um ácido nucleico, vetor, gene, polipeptídeo, proteína, substância, ou composição destes que, quando administrada a um sujeito que não manifesta sinais ou sintomas de patologia, doença, ou desordem médica, ou manifesta apenas sinais prematuros de patologia, doença, ou desordem, diminui, previne, ou reduz o risco do sujeito desenvolver uma patologia, doença, ou desordem. Um agente ou composto (por exemplo, ácido nucleico ou polipeptídeo) “útil profilaticamente” se refere a um agente ou composto que é útil para diminuir, prevenir, tratar, ou reduzir desenvolvimento de patologia, doença, ou desordem.

Um “tratamento terapêutico” é um tratamento administrado a um sujeito que manifesta sintomas ou sinais de patologia, doença, ou desordem, no qual tratamento é administrado ao sujeito para o propósito de diminuir ou eliminar tais sinais ou sintomas de patologia, doença, ou desordem. Uma “atividade terapêutica” é uma atividade de um agente, tal como um ácido nucleico, vetor, gene, polipeptídeo, proteína, substância, ou composição destes que elimina ou diminui sinais ou sintomas de patologia, doença, ou desordem, quando administrado a um sujeito sofrendo de tais sinais ou sintomas. Um agente ou composto (por exemplo, ácido nucleico ou polipeptídeo) “útil terapeuticamente” indica que um agente ou composto é útil para diminuir, tratar, ou eliminar tais sinais ou sintomas de uma patologia, doença, ou desordem.

O termo “gene” amplamente se refere a qualquer segmento de DNA associado com uma função biológica. Genes incluem seqüências de codificação e/ou seqüências reguladoras requeridas para sua expressão. Genes também incluem segmentos de ácidos nucleicos com DNA não expresso que, por exemplo, formam seqüências de reconhecimento para outras proteínas (por exemplo, promotor, estimulador, ou outras regiões reguladoras). Genes podem ser obtidos de uma variedade de fontes, incluindo clonar de uma fonte de interesse ou sintetizar de informação de seqüência conhecida ou predita, e

pode incluir seqüências projetadas para ter parâmetros desejados.

Geralmente, a nomenclatura usada daqui por diante e os procedimentos laboratoriais em cultura celular, genética molecular, biologia molecular, química de ácido nucleico, e química de proteína descritos abaixo são aqueles bem conhecidos e geralmente empregados por aqueles de ordinário versos na técnica. Técnicas padrão, tal como descritas em Sambrook et al., *Molecular Cloning – A Laboratory Manual* (2nd Ed.), Vols. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, 1989 (daqui por diante neste lugar “Sambrook”) e *Current Protocols in Molecular Biology*, F. M. Ausubel et al., eds., *Current Protocols*, a joint venture between Greene Publishing Associates, Inc. and John Wiley & Sons, Inc. (1994, suplementado por 1999) (daqui por diante neste lugar “Ausubel”), são usadas para métodos de ácido nucleico recombinante, síntese de ácido nucleico, métodos de cultura celular, e incorporação de transgene, por exemplo, eletroporação, injeção, pistola de gene, impressão através da pele, e lipofecção. Geralmente, etapas de síntese de oligonucleotídeo e purificação são realizadas de acordo com especificações. As técnicas e procedimentos são geralmente realizados de acordo com métodos convencionais na técnica e várias referências gerais que são fornecidas ao longo deste documento. Acredita-se que os procedimentos ali sejam bem conhecidos por aqueles de ordinário versos na técnica e são fornecidos para a conveniência do leitor.

Como usado neste lugar, um “anticorpo” se refere a uma proteína compreendendo um ou mais polipeptídeos substancialmente ou parcialmente codificados por genes de imunoglobulina ou fragmentos de genes de imunoglobulina. O termo anticorpo é usado para significar anticorpos inteiros e fragmentos de ligação destes. Os genes de imunoglobulina reconhecidos incluem os genes de região constante kappa, lambda, alfa, gama, delta, epsilon e mu, assim como os genes de região variável de miríade de imunoglobulina. Cadeias leves são classificadas ou

como kappa ou lambda. Cadeias pesadas são classificadas como gama, mu, alfa, delta ou epsilon, que no caso definem as classes de imunoglobulina, IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, respectivamente. Uma unidade estrutural de imunoglobulina (por exemplo, anticorpo) típica compreende um tetrâmero.

- 5 Cada tetrâmero é composto de dois pares idênticos de cadeias de polipeptídeo, cada par tendo uma cadeia “leve” (cerca de 25 KDa) e uma “pesada” (cerca de 50-70 KDa). O término N de cada cadeia define uma região variável de cerca de 100 a 110 ou mais aminoácidos responsáveis primariamente por reconhecimento do antígeno. Os termos cadeia leve variável (VL) e cadeia
- 10 pesada variável (VH) se referem a estas cadeias leves e pesadas, respectivamente.

- Anticorpos também incluem anticorpos monoclonais de composto simples, anticorpos de cadeia única, incluindo anticorpos de cadeia única Fv (sFv) na qual uma pesada variável e uma cadeia leve variável são
- 15 unidas juntas (diretamente ou através de um ligante peptídico) para formar um polipeptídeo contínuo, assim como diacorpos, tricorpos, e tetracorpos (Pack et al. (1995) J Mol Biol 246:28; Biotechnol 11:1271; e Biochemistry 31:1579). Os anticorpos são, *por exemplo*, policlonal, monoclonal, quimérico, humanizado, cadeia única, fragmentos Fab, fragmentos produzidos por uma
- 20 biblioteca de expressão de Fab, ou semelhantes.

- O termo “epítopo” significa um determinante protéico capaz de ligação específica a um anticorpo. Epítopos normalmente consistem de agrupamentos de superfície quimicamente ativos de moléculas tal como cadeias laterais de aminoácidos ou de açúcar e normalmente têm
- 25 características estruturais tridimensionais específicas, assim como características de carga específicas. Epítopos conformacionais e não conformacionais são distinguidos em que a ligação ao primeiro mas não ao último é perdida na presença de solventes desnaturantes.

Um “fragmento de ligação a antígeno” de um anticorpo é um

fragmento de peptídeo ou polipeptídeo do anticorpo que se liga a um antígeno. Um sítio ligação a antígeno é formado por aqueles aminoácidos do anticorpo que contribuem para, são envolvidos em, ou afetam a ligação do antígeno. Veja Scott, T.A. and Mercer, E.I., Concise Encyclopedia: Biochemistry and Molecular Biology (de Gruyter, 3d ed. 1997), e Watson, J.D. et al., Recombinant DNA (2d ed. 1992) (daqui por diante neste lugar “Watson, Recombinant DNA”), cada qual é incorporada neste lugar pela referência na sua totalidade para todos propósitos.

O termo “triagem” descreve, em geral, um processo que identifica moléculas ótimas da presente invenção, tal como, por exemplo, polipeptídeos da invenção, e ácidos nucleicos codificando tais moléculas. Diversas propriedades destas respectivas moléculas podem ser usadas em triagem, por exemplo: capacidade de uma respectiva molécula para se ligar um ligante ou a um receptor, para inibir proliferação celular, para inibir replicação viral em células infectadas por vírus, para induzir ou inibir produção celular de citocina, para alterar uma resposta imune (por exemplo, induzir ou inibir uma resposta imune desejada), em um sistema de teste ou em uma aplicação in vitro, ex vivo ou in vivo. No caso de antígenos, diversas propriedades do antígeno podem ser usadas em seleção e triagem incluindo expressão do antígeno, dobramento, estabilidade, imunogenicidade e presença de epítomos de diversos antígenos relacionados.

“Seleção” é uma forma de triagem na qual identificação e separação física são atingidas simultaneamente. Um modo de seleção é seleção genética, que pode ser realizada, por exemplo, por expressão de um marcador de seleção, o que em algumas circunstâncias permite que células expressem o marcador para sobreviver enquanto outras células morrem (ou vice versa). Marcadores de seleção incluem droga e genes de resistência à toxina, e os semelhantes. Marcadores de triagem incluem, por exemplo, luciferase, beta-galactosidase e proteína fluorescente verde, e os semelhantes.

Outro modo de seleção envolve classificação física baseada em um evento detectável, tal como ligação de um ligante a um receptor, reação de um substrato com uma enzima, ou qualquer outro processo físico que pode gerar um sinal detectável ou diretamente (por exemplo, utilizando um substrato ou
5 ligante cromogênico/fluorogênico) ou indiretamente (por exemplo, reagindo com um anticorpo secundário cromogênico/fluorogênico ou ligante cromogênico/fluorogênico).

Seleção por classificação física pode ser realizada por uma variedade de métodos, tal como por citometria de fluxo, por exemplo em
10 célula inteira ou formatos de microgota. Por exemplo, bibliotecas podem ser subclonadas em um vetor de apresentação em superfície para permitir expressão de polipeptídeos na superfície celular. Bibliotecas de polipeptídeos expressos em superfície então podem ser pré-enriquecidas por aqueles polipeptídeos que se ligam a um receptor, usando citometria de fluxo. Por
15 exemplo, células apresentando polipeptídeos que se ligam ao receptor podem ser detectadas usando um anticorpo anti-receptor fluorescente-marcado, que, quando ligado ao receptor, indiretamente marca as células devido à interação do receptor com o polipeptídeo apresentado em superfície. Células que são fluorescentemente marcadas desta maneira então podem ser classificadas por
20 citometria de fluxo, o que pré-enriquece a biblioteca por membros que codificam polipeptídeos expressos e dobrados que se ligam ao receptor. Bibliotecas pré-enriquecidas por ligantes de receptor então podem ser sujeitas a uma seleção usando um ensaio de competição para adicionalmente enriquecer por membros codificando polipeptídeos que se ligam fortemente
25 ao receptor e/ou exibem uma taxa de dissociação lenta do receptor, em relação a um polipeptídeo de referência. Nesta abordagem, receptor é adicionado a uma população de células expressando polipeptídeos na superfície celular. As células são lavadas, e então um polipeptídeo de referência é adicionado. Populações celulares são classificadas por citometria

de fluxo depois de várias vezes para selecionar por polipeptídeos apresentados em superfície que permanecem ligados ao receptor por períodos crescentes na presença do polipeptídeo de referência. Populações celulares selecionadas desta maneira são esperadas serem enriquecidas por membros de biblioteca
5 que codificam polipeptídeos exibindo ligação mais forte com o receptor cognato, e permite o isolamento e identificação de polipeptídeos com atividades associadas com forte ligação de receptor.

Um ácido nucleico “exógeno”, “segmento de DNA exógeno”, “seqüência heteróloga”, ou “ácido nucleico heterólogo”, como usado neste
10 lugar, é um que se origina de uma fonte exógena à célula hospedeira particular, ou, se da mesma fonte, é modificado a partir de sua forma original. Assim, um gene heterólogo em uma célula hospedeira inclui um gene que é endógeno à célula hospedeira particular, mas foi modificado. Modificação de uma seqüência heteróloga nas aplicações descritas neste lugar ocorre
15 tipicamente através do uso de recombinação de seqüência recursiva. Os termos se referem a um segmento de DNA que é exógeno ou heterólogo para a célula, ou homólogo para a célula, mas em uma posição dentro do ácido nucleico da célula hospedeira em que o elemento não é ordinariamente encontrado. Segmentos de DNA exógenos são expressos para produzir
20 polipeptídeos exógenos.

O termo “ácido nucleico” se refere a desoxiribonucleotídeos ou ribonucleotídeos e polímeros destes ou em forma de fita simples ou dupla. A menos que especificamente limitado, o termo abrange ácidos nucleicos contendo análogos conhecidos de nucleotídeos naturais que têm propriedades
25 de ligação similares às do ácido nucleico de referência e são metabolizados de maneira similar aos nucleotídeos naturalmente ocorrentes. A menos que de outra maneira indicado, uma seqüência de ácidos nucleicos particular também abrange implicitamente variantes destes modificadas conservativamente (por exemplo, substituições de códon degenerado) e seqüências complementares e

assim como a seqüência explicitamente indicada. Especificamente, substituições de códon degenerado podem ser atingidas gerando seqüências nas quais a terceira posição de um ou mais códon selecionado (ou todos) é substituída por base misturada e/ou resíduos de desoxiinosina (Batzner et al. (1991) Nucleic Acid Res 19:5081; Ohtsuka et al. (1985) J Biol Chem 260:2605-2608; Cassol et al. (1992); Rossolini et al. (1994) Mol Cell Probes 8:91-98). O termo ácido nucleico é usado permutavelmente com gene, cDNA e mRNA codificados por um gene.

“Ácido nucleico derivado de um gene” se refere a um ácido nucleico para o qual síntese do gene, ou uma subsequência deste, serviu afinal como um modelo. Assim, um mRNA, um cDNA reverso transcrito a partir de um mRNA, um RNA transcrito a partir deste cDNA, um DNA amplificado a partir do cDNA, um RNA transcrito a partir do DNA amplificado, *etc.*, são todos derivados do gene e detecção de tais produtos derivados é indicativa da presença e/ou abundância do gene original e/ou transcrito de gene em uma amostra.

Um ácido nucleico é “operavelmente ligado” quando ele é colocado dentro de uma relação funcional com outra seqüência de ácidos nucleicos. Por exemplo, um promotor ou estimulador é operavelmente ligado a uma seqüência de codificação se ele aumenta a transcrição da seqüência de codificação. Operavelmente ligado significa que as seqüências de DNA sendo ligadas são tipicamente contíguas e, onde necessário para unir duas regiões de codificação de proteína, contíguas e no quadro de leitura. Entretanto, uma vez que estimuladores geralmente funcionam quando separados do promotor por vários quilobases e seqüências intrônicas podem ser de vários comprimentos, alguns elementos de polinucleotídeos podem ser ligados operavelmente mas não contíguos.

O termo “citocina” inclui, por exemplo, interleucinas, interferons, quimiocinas, fatores de crescimento hematopoiéticos, fatores de

necrose de tumor e fatores de transformação de crescimento. Em geral estes são proteínas de baixo peso molecular que regulam maturação, ativação, proliferação, e diferenciação de células do sistema imune.

Na presente descrição e reivindicações, qualquer referência a “um” componente, por exemplo no contexto de uma unidade não polipeptídica, um resíduo de aminoácido, uma substituição, um tampão, um cátion, etc., é pretendido para se referir a um ou mais de tais componentes, a menos que de outra maneira determinado ou a menos que esteja claro a partir do contexto particular que este não é o caso. Por exemplo, a expressão “um componente selecionado a partir de um grupo consistindo de A, B, e C” é pretendida para incluir todas as combinações de A, B, e C, *por exemplo*, A, B, C, A+B, A+C, B+C ou A+B+C.

Vários termos adicionais são definidos ou de outra maneira caracterizados neste lugar.

15 **MOLÉCULAS E MÉTODOS DA INVENÇÃO**

Moléculas da invenção (por exemplo, polipeptídeos da invenção, conjugados da invenção, e ácidos nucleicos codificando tais polipeptídeos) são úteis para o tratamento de doenças ou desordens que são responsivas ao tratamento por interferon-alfa, particularmente doenças associadas com infecção viral, tal como, por exemplo, infecção por HCV.

Pacientes com infecção por HCV crônica têm cargas virais tipicamente na extensão de $10^4 - 10^7$ cópias de RNA de HCV/ml de soro antes do tratamento. Sob tratamento com IFN-alfa, carga viral nestes pacientes caracteristicamente passa por duas fases log-lineares de declínio distintas (Figura 1B; Neumann A.U., *et al.* (1998) Science 282:103-107). A queda rápida inicial na carga viral que ocorre dentro dos dois primeiros dias de terapia com IFN-alfa é acreditada ser devida à redução mediada por interferon-alfa em produção viral nas células do fígado infectadas e concomitante proteção das células naïve contra infecção. A taxa de produção

viral atinge um novo estado constante em cerca de dois dias, tempo no qual uma segunda fase log-linear menos rápida de depuração viral é observada. Esta segunda fase de depuração viral é acreditada ser devida em parte a assassinato mediado por célula-T de células do fígado infectadas (Neumann, *et al.*, *acima*). Acredita-se que IFN-alfa exerça um papel chave na resposta biológica através da estimulação de antígenos específicos de células T para diferenciar em células T_H1. Além disso, acredita-se que o modo de ação da Ribavirina seja devido ao aumento da resposta do T_H1, e acredita-se que seja a base mecanística da sua eficácia em terapia combinada com IFN-alfa.

5 Pacientes HCV-infectados que são não responsivos a terapias com interferon-alfa atualmente em uso (geralmente chamados “não-respondores”) exibem perfis de depuração de carga viral muito mais superficiais.

Embora a presente invenção não seja pretendida para ser limitada por uma teoria de mecanismo fundamental, é proposto que atividade antiviral em sistemas de ensaio substituto (tal como aqueles descritos em mais detalhe neste lugar) pode ser preditiva da eficácia de interferon-alfa, por exemplo, na primeira fase de depuração viral. Ensaios antivirais exemplares, descritos na seção dos Exemplos, monitoram a efetividade de IFN-alfa em proteger contra o efeito citopático de Vírus de Encefalomiocardite (EMCV)

15 em células de carcinoma cervical humano HeLa como um sistema substituto para efetividade contra HCV em células de fígado humanas. Outros sistemas de ensaio vírus / célula úteis incluem EMCV em células âmnio-derivadas humanas WISH, EMCV em células derivados de fígado humano HuH7, Vírus de Estomatite Vesicular (VSV) em células HuH7, Vírus de Vaccinia (VV) em

20 células HeLa, Vírus da Febre Amarela (YFV) em células de hepatocarcinoma humanas HepG2, assim como Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV) em

25 células T+CD4 primárias. Exemplo 2 e Figura 3 mostram atividades antivirais de polipeptídeos representativos da invenção no ensaio antiviral EMCV/HeLa.

Outro sistema de ensaio substituto útil para monitorar efetividade contra HCV em hepatócitos infectados inclui sistemas de replicon HCV, como descrito, por exemplo, por Lohmann V., *et al.*, (1999) Science 285(5424):285-293; Randall G. and Rice C.M. (2001) Curr Opin Infect Dis 14(6):743-7477; e Bartenschlager, R. (2002) Nature Reviews/Drug Discovery 1:911. Um exemplo de um sistema hospedeiro *in vivo* útil para monitorar eficácia antiviral de HCV é um camundongo SCID de fígado humano quimérico, como descrito por Mercer, *et al.* (2001) Nature Medicine 7(8):927-933.

É proposto mais adicionalmente, sem ser limitado pela teoria, que estimulação da diferenciação de T_H1 e/ou supressão da diferenciação de T_H2 por IFN-alfa pode ser um fator contribuinte para eficácia de interferon-alfa, por exemplo, na segunda fase de depuração viral. De acordo com esta teoria, IFN-alfa desenvolvidos com aumentada potência nestas atividades biológicas (isto é, estimulação da diferenciação de T_H1 e/ou supressão da diferenciação de T_H2) seriam preditos de terem eficácia aumentada em relação a, por exemplo, moléculas de interferon-alfa terapêuticas atualmente aprovadas administradas na mesma dosagem. Um ensaio exemplar, descrito na seção dos Exemplos neste lugar, monitora a estimulação da diferenciação de T_H1 e/ou supressão da diferenciação de T_H2 por IFN-alfa em célula T_H0 naíve, medindo a produção de citocinas associadas ao fenótipo- T_H1 (por exemplo IFN-gama) e/ou fenótipo- T_H2 (por exemplo, IL-5, IL-4) através de ELISA ou por coloração intracelular e classificação FACS.

A eficácia terapêutica de moléculas de IFN-alfa tende a ser diminuída em parte devido a toxicidades dose-limitantes, por exemplo trombocitopenia e neutropenia. Embora não seja pretendido que a presente invenção seja limitada por uma teoria particular de mecanismo fundamental, é proposto que tal toxicidade pode estar associada com efeitos antiproliferativos de IFN-alfa em precursores de plaqueta e neutrófilo, e que atividade

antiproliferativa em sistemas de ensaio substituto (tais como aqueles descritos neste lugar) pode ser preditiva da toxicidade relativa de uma molécula interferon-alfa. Assim, toxicidades dose-limitantes associadas com terapia com IFN-alfa podem ser diminuídas em moléculas de IFN-alfa que exibem

5 reduzida atividade antiproliferativa em relação a, por exemplo, moléculas de IFN-alfa terapêuticas atualmente aprovadas, tais como ROFERON®-A (Interferon alfa-2a, recombinante; Hoffmann-La Roche Inc.), INTRON® A (Interferon alfa-2b, recombinante; Schering Corporation), e INFERGEN® (interferon alfacon-1; InterMune, Inc.). Um ensaio de atividade

10 antiproliferativa exemplar, descrito na seção dos Exemplos neste lugar, monitora o efeito de IFN-alfa na proliferação de células linfóides Daudi humanas. Alternativamente, ou em adição, toxicidades dose-limitantes podem ser reduzidas como resultado de administrar mais moléculas terapeuticamente ativas, o que permitiria dosagem em concentrações inferiores ou em

15 freqüências inferiores do que moléculas atualmente aprovadas.

É um objetivo da invenção fornecer novos polipeptídeos interferon-alfa, e ácidos nucleicos que codificam os polipeptídeos. Polipeptídeos da invenção são úteis para o tratamento de doenças e desordens que são responsivas a tratamento com interferon-alfa, particularmente

20 doenças associadas à infecção viral, tal como, por exemplo, infecção por HCV. Alguns polipeptídeos da invenção exibem uma atividade de interferon-alfa, tal como, por exemplo, atividade antiviral, atividade antiproliferativa, e/ou atividade de diferenciação de T_H1 . Alguns polipeptídeos da invenção exibem uma ou mais das seguintes propriedades: atividade antiviral

25 aumentada ou diminuída comparada com um polipeptídeo interferon-alfa de referência; atividade de diferenciação de T_H1 aumentada ou diminuída comparada com um polipeptídeo interferon-alfa de referência; atividade antiproliferativa aumentada ou diminuída comparada com um polipeptídeo interferon-alfa de referência. O polipeptídeo interferon-alfa de referência pode

compreender uma seqüência de um interferon-alfa não naturalmente
 ocorrente, tal como IFN-alfa Com 1 (SEQ ID NO:333), ou pode compreender
 uma seqüência de um interferon-alfa naturalmente ocorrente (isto é, tipo
 selvagem). Exemplos de seqüências de polipeptídeos interferon-alfa
 5 naturalmente ocorrentes incluem seqüências de polipeptídeos IFN-alfa
 humanos, tal como, por exemplo, huIFN-alfa 2b (SED ID NO:321), huIFN-
 alfa 2a (SED ID NO:322), huIFN-alfa 2c (SED ID NO:322 com posição 34 =
 Arg), huIFN-alfa 8b (SED ID NO:327), huIFN-alfa 8a (SED ID NO:327 com
 posições 98 = Val, 99 = Leu, 100 = Cys, e 101 = Asp), huIFN-alfa 8c (SED
 10 ID NO:327 com posição 161 = Asp e aminoácidos em posições 162-166
 deletados), huIFN-alfa 14a (SED ID NO:329), huIFN-alfa 14c (SED ID
 NO:329 com posição 152 = Leu), ou uma seqüência de qualquer outro
 polipeptídeo interferon-alfa humano naturalmente ocorrente, tal como aqueles
 listados em Allen G. and Diaz M.O. (1996), *acima*.

15 Em outro aspecto, a invenção fornece polipeptídeos interferon-
 alfa que exibem eficácia estimulada para depurar um vírus de células
 infectadas por vírus, comparando com uma molécula interferon-alfa de
 referência, tal como uma atualmente empregada como um terapêutico (tal
 como, por exemplo, ROFERON-A, INTRON A, ou INFERGEN). Vírus
 20 exemplares incluem, mas não são limitados a, vírus da família *Flaviviridae*,
 tal como, por exemplo, Vírus da Hepatite C, Vírus da Febre Amarela, Vírus
 do Oeste do Nilo, Vírus da Encefalite Japonesa, Vírus da Dengue, e Vírus da
 Diarréia Viral Bovina; vírus da família *Hepadnaviridae*, tal como, por
 exemplo, Vírus da Hepatite B; vírus da família *Picornaviridae*, tal como, por
 25 exemplo, Vírus da Encefalomiocardite, Rinovírus Humano, e Vírus da
 Hepatite A; vírus da família *Retroviridae*, tal como, por exemplo, Vírus da
 Imunodeficiência Humana, Vírus da Imunodeficiência Símia, Vírus
 Linfotrópico-T Humano, e Vírus do Sarcoma Rous; vírus da família
Coronaviridae, tal como, por exemplo, coronavírus SARS; vírus da família

Rhabdoviridae, tal como, por exemplo, Vírus da Raiva e Vírus da Estomatite Vesicular; vírus da família *Paramyxoviridae*, tal como, por exemplo, Vírus Sincial Respiratório e Vírus de Parainfluenza; vírus da família *Papillomaviridae*, tal como, por exemplo, Papilomavírus Humano; e vírus da família *Herpesviridae*, tal como, por exemplo, Vírus do Herpes Simples. Tal eficácia estimulada pode resultar de atividade antiviral estimulada, atividade de diferenciação de T_H1 estimulada, ou ambas, em relação à molécula de referência. Por exemplo, alguns polipeptídeos interferon-alfa da invenção podem ser particularmente úteis em depurar vírus ou linhagens de vírus que mostram resposta fraca ao tratamento com moléculas de interferon-alfa atualmente em uso, tal como, por exemplo, Genótipo 1 de HCV.

Alguns polipeptídeos da invenção exibem uma aumentada proporção de (atividade antiviral/atividade antiproliferativa) comparando com a molécula IFN-alfa de referência, e/ou uma aumentada proporção de (atividade de diferenciação de T_H1 /atividade antiproliferativa) comparando com a molécula IFN-alfa de referência. Polipeptídeos exibindo tais propriedades podem ser particularmente efetivos em tratamento de infecções virais, tais como, por exemplo, infecção por um vírus listado acima. Alguns tais polipeptídeos podem, por exemplo, fornecer eficácia terapêutica estimulada sobre moléculas de interferon-alfa atualmente aprovadas no tratamento de HCV, em uma ou ambas as fases do perfil bifásico de depuração viral, e/ou podem exibir toxicidade reduzida. Alguns tais polipeptídeos podem fornecer eficácia terapêutica estimulada sobre moléculas de interferon-alfa atualmente aprovadas no tratamento de HCV Genótipo 1.

É um outro objetivo da invenção fornecer conjugados, tais conjugados compreendendo uma ou mais unidades não-polipeptídicas ligadas a um polipeptídeo da invenção, cujo conjugado exibe uma atividade de interferon-alfa (tal como uma ou mais das atividades listadas acima), e que exibe opcionalmente outras propriedades desejáveis, tal como meia vida no

soro e/ou meia vida *in vivo* funcional aumentada, e/ou antigenicidade diminuída, comparado ao polipeptídeo não conjugado. Alguns de tais conjugados podem exibir eficácia estimulada em depurar um vírus de células infectadas por vírus, comparando com uma molécula interferon-alfa de referência, tal como um conjugado de interferon-alfa empregado atualmente como um terapêutico (tal como, por exemplo, PEGASYS® (Peginterferon alfa-2a; Hoffmann-La Roche, Inc.) ou PEG-INTRON® (peginterferon alfa-2b; Schering Corporation). Vírus exemplares incluem, mas não são limitados a, vírus da família *Flaviviridae*, tal como, por exemplo, Vírus da Hepatite C, Vírus da Febre Amarela, Vírus do Oeste do Nilo, Vírus da Encefalite Japonesa, Vírus da Dengue, e Vírus da Diarréia Viral Bovina; vírus da família *Hepadnaviridae*, tal como, por exemplo, Vírus da Hepatite B; vírus da família *Picornaviridae*, tal como, por exemplo, Vírus da Encefalomiocardite, Rinovírus Humano, e Vírus da Hepatite A; vírus da família *Retroviridae*, tal como, por exemplo, Vírus da Imunodeficiência Humana, Vírus da Imunodeficiência Símia, Vírus Linfotrópico-T Humano, e Vírus do Sarcoma Rous; vírus da família *Coronaviridae*, tal como, por exemplo, coronavírus SARS; vírus da família *Rhabdoviridae*, tal como, por exemplo, Vírus da Raiva e Vírus da Estomatite Vesicular; vírus da família *Paramyxoviridae*, tal como, por exemplo, Vírus Sincial Respiratório e Vírus de Parainfluenza; vírus da família *Papillomaviridae*, tal como, por exemplo, Papilomavírus Humano; e vírus da família *Herpesviridae*, tal como, por exemplo, Vírus do Herpes Simples. Tal eficácia estimulada pode resultar de atividade antiviral estimulada, atividade de diferenciação de T_H1 estimulada, ou ambas, em relação à molécula de referência. Por exemplo, alguns conjugados de interferon-alfa da invenção podem ser particularmente úteis para depurar vírus ou linhagens de vírus que mostram resposta fraca ao tratamento com moléculas de interferon-alfa atualmente em uso, tal como, por exemplo, Genótipo 1 de HCV.

Alguns conjugados da invenção exibem uma aumentada proporção de (atividade antiviral/atividade antiproliferativa) comparando com a molécula IFN-alfa de referência, e/ou uma aumentada proporção de (atividade de diferenciação de T_H1 /atividade antiproliferativa) comparando com a molécula IFN-alfa de referência. Conjugados exibindo tais propriedades podem ser particularmente efetivos em tratamento de infecções virais, tal como infecção por um vírus listado acima, tal como, por exemplo, HCV. Alguns de tais conjugados podem, por exemplo, fornecer eficácia terapêutica estimulada sobre moléculas de interferon-alfa atualmente aprovadas no tratamento de HCV, em uma ou ambas as fases do perfil bifásico de depuração viral, e/ou podem exibir toxicidade reduzida. Alguns de tais conjugados podem fornecer eficácia terapêutica estimulada sobre moléculas de interferon-alfa atualmente aprovadas no tratamento de HCV Genótipo 1.

É um outro objetivo da invenção fornecer um método de inibir replicação viral em células infectadas por vírus, o método compreendendo administrar a células infectadas por vírus um polipeptídeo ou conjugado da invenção em uma quantidade efetiva para inibir replicação viral em ditas células. A invenção também fornece um método de reduzir número de cópias de um vírus em células infectadas por vírus, compreendendo administrar a células infectadas por vírus um polipeptídeo ou conjugado da invenção em uma quantidade efetiva para reduzir número de cópias do vírus em ditas células. O vírus pode ser um vírus da família *Flaviviridae*, tal como, por exemplo, Vírus da Hepatite C, Vírus da Febre Amarela, Vírus do Oeste do Nilo, Vírus da Encefalite Japonesa, Vírus da Dengue, e Vírus da Diarréia Viral Bovina; um vírus da família *Hepadnaviridae*, tal como, por exemplo, Vírus da Hepatite B; um vírus da família *Picornaviridae*, tal como, por exemplo, Vírus da Encefalomiocardite, Rinovírus Humano, e Vírus da Hepatite A; um vírus da família *Retroviridae*, tal como, por exemplo, Vírus

da Imunodeficiência Humana, Vírus da Imunodeficiência Símia, Vírus Linfotrópico-T Humano, e Vírus do Sarcoma Rous; um vírus da família *Coronaviridae*, tal como, por exemplo, coronavírus SARS; um vírus da família *Rhabdoviridae*, tal como, por exemplo, Vírus da Raiva e Vírus da Estomatite Vesicular; um vírus da família *Paramyxoviridae*, tal como, por exemplo, Vírus Sincial Respiratório e Vírus de Parainfluenza; um vírus da família *Papillomaviridae*, tal como, por exemplo, Papilomavírus Humano; e um vírus da família *Herpesviridae*, tal como, por exemplo, Vírus do Herpes Simples. O vírus pode por exemplo ser um vírus de RNA, tal como HCV, um vírus de DNA, tal como HBV, ou um retrovírus, tal como HIV. As células podem ser em cultura ou de outra maneira isoladas de um mamífero (isto é, *in vitro* ou *ex vivo*), ou podem ser *in vivo*, por exemplo, em um mamífero (por exemplo tal como um modelo de camundongo SCID como descrito por Mercer, *et al.* (2001) *Nature Medicine*. 7(8): 927-933), em um primata, ou em homem.

A invenção também fornece um método de estimular diferenciação T_H1 de células T_H0 , compreendendo administrar a uma população compreendendo células T_H0 um polipeptídeo ou conjugado da invenção em uma quantidade efetiva para aumentar a produção de uma citocina associada com o fenótipo- T_H1 (por exemplo, IFN-gama) e/ou diminuir a produção de uma citocina associada com o fenótipo- T_H2 (por exemplo, IL-4 ou IL-5) em dita população. A população pode ser em cultura ou de outra maneira isolada de um mamífero (isto é, *in vitro* ou *ex vivo*), ou podem ser *in vivo*, por exemplo, em um mamífero, um primata, ou homem.

A invenção também fornece um método de inibir proliferação de uma população de células, compreendendo colocar em contato a população de células com um polipeptídeo, variante, ou conjugado da invenção em uma quantidade efetiva para diminuir proliferação da população de células. A população de células pode ser em cultura ou de outra maneira isolada de um

mamífero (isto é, *in vitro* ou *ex vivo*), ou podem ser *in vivo*, por exemplo, em um mamífero, um primata, ou homem.

Estes e outros objetivos da invenção são discutidos em mais detalhe abaixo.

5 POLIPEPTÍDEOS DA INVENÇÃO

A invenção fornece novos polipeptídeos interferon-alfa, coletivamente referidos neste lugar como "polipeptídeos da invenção". O termo "polipeptídeo(s) da invenção" é pretendido o tempo todo para incluir variantes das seqüências de polipeptídeos descritas neste lugar. Também são
10 incluídas nesta invenção proteínas de fusão compreendendo polipeptídeos da invenção, e conjugados compreendendo polipeptídeos da invenção.

Fragmentos de ácidos nucleicos de interferon-alfa humano foram recorrentemente recombinados para formar bibliotecas de misturadores compreendendo polinucleotídeos recombinantes, a partir dos quais
15 polipeptídeos da invenção foram derivados. Métodos para obter bibliotecas de polinucleotídeos recombinantes e/ou para obter diversidade em ácidos nucleicos usados como os substratos para recombinação recorrente de seqüências são descritos *abaixo*.

Polipeptídeos exemplares da invenção incluem polipeptídeos
20 compreendendo as seqüências identificadas neste lugar como SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:319 (isto é, SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:17, SEQ ID
25 NO:18, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:34, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:37, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:40,

SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:44, SEQ ID
NO:45, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49,
SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:53, SEQ ID
NO:54, SEQ ID NO:55, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:58,
5 SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:60, SEQ ID NO:61, SEQ ID NO:62, SEQ ID
NO:63, SEQ ID NO:64, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:67,
SEQ ID NO:68, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:70, SEQ ID NO:71, SEQ ID
NO:72, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:74, SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:76,
SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:78, SEQ ID NO:79, SEQ ID NO:80, SEQ ID
10 NO:81, SEQ ID NO:82, SEQ ID NO:83, SEQ ID NO:84, SEQ ID NO:85,
SEQ ID NO:86, SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:89, SEQ ID
NO:90, SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:94,
SEQ ID NO:95, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:97, SEQ ID NO:98, SEQ ID
NO:99, SEQ ID NO:100, SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102, SEQ ID
15 NO:103, SEQ ID NO:104, SEQ ID NO:105, SEQ ID NO:106, SEQ ID
NO:107, SEQ ID NO:108, SEQ ID NO:109, SEQ ID NO:110, SEQ ID
NO:111, SEQ ID NO:112, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:114, SEQ ID
NO:115, SEQ ID NO:116, SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:118, SEQ ID
NO:119, SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:121, SEQ ID NO:122, SEQ ID
20 NO:123, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:125, SEQ ID NO:126, SEQ ID
NO:127, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:129, SEQ ID NO:130, SEQ ID
NO:131, SEQ ID NO:132, SEQ ID NO:133, SEQ ID NO:134, SEQ ID NO:135,
SEQ ID NO:136, SEQ ID NO:137, SEQ ID NO:138, SEQ ID NO:139, SEQ
ID NO:140, SEQ ID NO:141, SEQ ID NO:142, SEQ ID NO:143, SEQ ID
25 NO:144, SEQ ID NO:145, SEQ ID NO:146, SEQ ID NO:147, SEQ ID
NO:148, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:150, SEQ ID NO:151, SEQ ID
NO:152, SEQ ID NO:153, SEQ ID NO:154, SEQ ID NO:155, SEQ ID
NO:156, SEQ ID NO:157, SEQ ID NO:158, SEQ ID NO:159, SEQ ID
NO:160, SEQ ID NO:161, SEQ ID NO:162, SEQ ID NO:163, SEQ ID

NO:164, SEQ ID NO:165, SEQ ID NO:166, SEQ ID NO:167, SEQ ID
 NO:168, SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:170, SEQ ID NO:171, SEQ ID
 NO:172, SEQ ID NO:173, SEQ ID NO:174, SEQ ID NO:175, SEQ ID
 NO:176, SEQ ID NO:177, SEQ ID NO:178, SEQ ID NO:179, SEQ ID
 5 NO:180, SEQ NO:181, SEQ ID NO:182, SEQ ID NO:183, SEQ ID NO:184,
 SEQ ID NO:185, SEQ ID NO:186, SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:188, SEQ
 ID NO:189, SEQ ID NO:190, SEQ ID NO:191, SEQ ID NO:192, SEQ ID
 NO:193, SEQ ID NO:194, SEQ ID NO:195, SEQ ID NO:196, SEQ ID
 NO:197, SEQ ID NO:198, SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:200, SEQ ID
 10 NO:201, SEQ ID NO:202, SEQ ID NO:203, SEQ ID NO:204, SEQ ID
 NO:205, SEQ ID NO:206, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:208, SEQ ID
 NO:209, SEQ ID NO:210, SEQ ID NO:211, SEQ ID NO:212, SEQ ID
 NO:213, SEQ ID NO:214, SEQ ID NO:215, SEQ ID NO:216, SEQ ID
 NO:217, SEQ ID NO:218, SEQ ID NO:219, SEQ ID NO:220, SEQ ID
 15 NO:221, SEQ ID NO:222, SEQ ID NO:223, SEQ ID NO:224, SEQ ID
 NO:225, SEQ ID NO:226, SEQ ID NO:227, SEQ ID NO:228, SEQ ID
 NO:229, SEQ ID NO:230, SEQ ID NO:231, SEQ ID NO:232, SEQ ID
 NO:233, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:235, SEQ ID NO:236, SEQ ID
 NO:237, SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:240, SEQ ID
 20 NO:241, SEQ ID NO:242, SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:244, SEQ ID
 NO:245, SEQ ID NO:246, SEQ ID NO:247, SEQ ID NO:248, SEQ ID
 NO:249, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:251, SEQ ID NO:252, SEQ ID
 NO:253, SEQ ID NO:254, SEQ ID NO:255, SEQ ID NO:256, SEQ ID
 NO:257, SEQ ID NO:258, SEQ ID NO:259, SEQ ID NO:260, SEQ ID
 25 NO:261, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:263, SEQ ID NO:264, SEQ ID
 NO:265, SEQ ID NO:266, SEQ ID NO:267, SEQ ID NO:268, SEQ ID
 NO:269, SEQ ID NO:270, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO:272, SEQ ID
 NO:273, SEQ ID NO:274, SEQ ID NO:275, SEQ ID NO:276, SEQ ID
 NO:277, SEQ ID NO:278, SEQ ID NO:279, SEQ ID NO:280, SEQ ID

NO:281, SEQ ID NO:282, SEQ ID NO:283, SEQ ID NO:284, SEQ ID NO:285, SEQ ID NO:286, SEQ ID NO:287, SEQ ID NO:288, SEQ ID NO:289, SEQ ID NO:290, SEQ ID NO:291, SEQ ID NO:292, SEQ ID NO:293, SEQ ID NO:294, SEQ ID NO:295, SEQ ID NO:296, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:298, SEQ ID NO:299, SEQ ID NO:300, SEQ ID NO:301, SEQ ID NO:302, SEQ ID NO:303, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:305, SEQ ID NO:306, SEQ ID NO:307, SEQ ID NO:308, SEQ ID NO:309, SEQ ID NO:310, SEQ ID NO:311, SEQ ID NO:312, SEQ ID NO:313, SEQ ID NO:314, SEQ ID NO:315, SEQ ID NO:316, SEQ ID NO:317, SEQ ID NO:318, e SEQ ID NO:319), mostradas em Figuras 6A-6V. Tais polipeptídeos exibem uma atividade de interferon-alfa, incluindo atividade antiviral em um ensaio antiviral de HeLa/EMCV. Os polipeptídeos podem compreender adicionalmente um ou mais aminoácido(s) adicional(adicionais), tal como, por exemplo, uma metionina adicionada ao

15 término N. A invenção também fornece proteínas de fusão e conjugados compreendendo estes polipeptídeos, e ácidos nucleicos isolados ou recombinantes codificando estes polipeptídeos.

A invenção também inclui polipeptídeos isolados ou recombinantes que compreendem cada uma seqüência que difere em 0 a 16

20 posições de aminoácidos de uma seqüência selecionada a partir de SEQ ID NO:1 - SEQ ID NO:319, por exemplo, difere em 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, ou 16 posições de aminoácidos, por exemplo, difere em 0-16 posições de aminoácidos, 0-15 posições de aminoácidos, em 0-14 posições de aminoácidos, em 0-13 posições de aminoácidos, em 0-12 posições de

25 aminoácidos, 0-11 posições de aminoácidos, em 0-10 posições de aminoácidos, em 0-9 posições de aminoácidos, em 0-8 posições de aminoácidos, em 0-7 posições de aminoácidos, em 0-6 posições de aminoácidos, em 0-5 posições de aminoácidos, em 0-4 posições de aminoácidos, em 0-3 posições de aminoácidos, em 0-2 posições de

aminoácidos ou em 0-1 posições de aminoácidos. Alguns tais polipeptídeos compreendem uma seqüência que difere em 0 a 16 posições de aminoácidos de uma seqüência selecionada a partir de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:94, SEQ ID NO:103, SEQ ID NO:107, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:140, SEQ ID NO:141, SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:167, SEQ ID NO:171, SEQ ID NO:176, SEQ ID NO:179, SEQ ID NO:191, SEQ ID NO:195, SEQ ID NO:208, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:258, SEQ ID NO:260, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:263, SEQ ID NO:266, SEQ ID NO:293, SEQ ID NO:296, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:298, SEQ ID NO:303, SEQ ID NO:306, SEQ ID NO:310, e SEQ ID NO:312.

A invenção também inclui polipeptídeos isolados ou recombinantes que compreendem cada uma seqüência que difere em 0 a 16 posições de aminoácidos de uma seqüência selecionada a partir de SEQ ID NO:312 (M01); SEQ ID NO:262 (M04); SEQ ID NO:266 (M05); SEQ ID NO:232 (M23); SEQ ID NO:88 (M45); SEQ ID NO:297 (M20); SEQ ID NO:167 (M27); SEQ ID NO:107 (M09); SEQ ID NO:208 (M02); SEQ ID NO:94 (M33); SEQ ID NO:141 (M37); SEQ ID NO:46 (M30); SEQ ID NO:171 (M22); SEQ ID NO:310 (M24); SEQ ID NO:176 (M44); SEQ ID NO:26 (M31); SEQ ID NO:89 (M10); SEQ ID NO:296 (M14); SEQ ID NO:148 (M03); SEQ ID NO:18 (M46); SEQ ID NO:10 (M26); SEQ ID NO:87 (M21); SEQ ID NO:103 (M38); SEQ ID NO:234 (M28); SEQ ID NO:30 (M19); SEQ ID NO:179 (M11); SEQ ID NO:2 (M34); SEQ ID NO:260 (M07); SEQ ID NO:306 (M18); SEQ ID NO:140 (M40); SEQ ID NO:127 (M16); SEQ ID NO:293 (M25); SEQ ID NO:195 (M29); SEQ ID NO:191 (M36); SEQ ID NO:263 (M06); SEQ ID NO:1 (M32); SEQ ID NO:298 (M39); SEQ ID NO:24 (M42); SEQ ID NO:258 (M08); SEQ ID

NO:124 (M35); SEQ ID NO:7 (M41); SEQ ID NO:9 (M12); SEQ ID NO:303 (M17); e SEQ ID NO:6 (M43); por exemplo, difere em 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, ou 16 posições de aminoácidos, por exemplo, difere em 0-16 posições de aminoácidos, 0-15 posições de aminoácidos, em 0-14 posições de aminoácidos, em 0-13 posições de aminoácidos, em 0-12 posições de aminoácidos, 0-11 posições de aminoácidos, em 0-10 posições de aminoácidos, em 0-9 posições de aminoácidos, em 0-8 posições de aminoácidos, em 0-7 posições de aminoácidos, em 0-6 posições de aminoácidos, em 0-5 posições de aminoácidos, em 0-4 posições de aminoácidos, em 0-3 posições de aminoácidos, em 0-2 posições de aminoácidos ou em 0-1 posições de aminoácidos, tal como, por exemplo, polipeptídeos descritos abaixo. Alguns tais polipeptídeos exibem uma atividade de interferon-alfa (tal como, por exemplo, atividade antiviral, atividade de diferenciação de TH1, e/ou atividade antiproliferativa). Alguns tais polipeptídeos exibem pelo menos atividade antiviral duas vezes maior do que IFN-alfa humano 2a em um ensaio antiviral de HeLa/EMCV. Alguns tais polipeptídeos se ligam ao receptor de interferon-alfa humano com uma afinidade maior (EC_{50} menor) do que aquela de IFN-alfa 2a. Os polipeptídeos podem compreender adicionalmente um ou mais aminoácido(s) adicional(adicionais), tal como, por exemplo, uma metionina adicionada ao término N. A invenção também fornece proteínas de fusão e conjugados compreendendo estes polipeptídeos, e ácidos nucleicos isolados ou recombinantes codificando estes polipeptídeos.

A invenção inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:1 (clone M32), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:1, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:44,

SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:116, SEQ ID NO:163, SEQ ID NO:201, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:247, SEQ ID NO:255, SEQ ID NO:260, SEQ ID NO:290, ou SEQ ID NO:302. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:1, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:1, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:260, ou SEQ ID NO:302. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:1, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID NO:1, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:18, ou SEQ ID NO:44.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:2 (clone M34), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:2, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, ou SEQ ID NO:293. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:2, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:2, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ

ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:49, ou SEQ ID NO:293. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:2, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID NO:2, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:49, ou SEQ ID NO:293.

10 A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:6 (clone M43), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:6, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo

15 compreendendo a seqüência SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, ou SEQ ID NO:293. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que

20 difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:6, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:6, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:42,

25 SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, ou SEQ ID NO:293. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:6, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID NO:6, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por

exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:49, ou SEQ ID NO:293.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:7 (clone M41), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:7, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:37, ou SEQ ID NO:313. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:7, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:7, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:37, ou SEQ ID NO:313. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:7, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID NO:7, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:7 ou SEQ ID NO:313.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:9 (clone M12), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:17, SEQ ID NO:19, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:73,

SEQ ID NO:219, SEQ ID NO:220, SEQ ID NO:221, SEQ ID NO:224, SEQ ID NO:231, SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:240, SEQ ID NO:294, ou SEQ ID NO:305. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 to 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:9, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:9, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:38, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:45, SEQ ID NO:50, SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:221, SEQ ID NO:238, SEQ ID NO:240, SEQ ID NO:294, ou SEQ ID NO:305.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:10 (clone M26), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:9, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:205, SEQ ID NO:230, SEQ ID NO:306, ou SEQ ID NO:308. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:10, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:10, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:205, ou SEQ ID NO:230.

Em outro aspecto, a invenção inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:18 (clone M46), isto é, compreende

uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:18, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:109, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:116, SEQ ID NO:145, SEQ ID NO:162, SEQ ID NO:163, SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:170, SEQ ID NO:184, SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:188, SEQ ID NO:201, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:218, SEQ ID NO:237, SEQ ID NO:247, SEQ ID NO:255, SEQ ID NO:260, SEQ ID NO:270, SEQ ID NO:276, SEQ ID NO:283, SEQ ID NO:290, ou SEQ ID NO:302. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:18, isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:18, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:116, SEQ ID NO:201, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:255, SEQ ID NO:260, SEQ ID NO:290, ou SEQ ID NO:302. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:18, isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID NO:18, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:44, ou SEQ ID NO:260.

Em outro aspecto, a invenção inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:24 (clone M42), isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:24, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:25,

SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:32, ou SEQ ID NO:43. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:24, isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:24, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:24, ou SEQ ID NO:32.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:26 (clone M31), isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:26, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:49, ou SEQ ID NO:293. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:26, isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:26, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:42, ou SEQ ID NO:293.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:30 (clone M19), isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:30, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:30, SEQ ID NO:40, ou SEQ ID NO:71. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou

recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:30, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:30, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:30 ou SEQ ID NO:71.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:46 (clone M30), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:46, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:213, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:264, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:310, ou SEQ ID NO:312. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:46, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:46, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:310, ou SEQ ID NO:312.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:87 (clone M21), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:87, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:261, ou SEQ ID NO:299.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou

recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:88 (clone M45), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:88, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:84, SEQ ID NO:85, SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:103, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:145, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:183, SEQ ID NO:184, SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:202, SEQ ID NO:223, SEQ ID NO:284, SEQ ID NO:288, SEQ ID NO:289, SEQ ID NO:290, SEQ ID NO:295, SEQ ID NO:296, ou SEQ ID NO:314. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:88, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:88, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:84, SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:183, SEQ ID NO:184, SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:284, SEQ ID NO:288, SEQ ID NO:290, SEQ ID NO:295, SEQ ID NO:296, ou SEQ ID NO:314. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:88, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID NO:88, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:88 ou SEQ ID NO:288.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:89 (clone M10), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:89, e que exibe

uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:89 ou SEQ ID NO:298.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:94 (clone M33), isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:94, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:94, SEQ ID NO:237, SEQ ID NO:255, ou SEQ ID NO:273.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:103 (clone M38), isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:103, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:85, SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:103, SEQ ID NO:104, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:145, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:151, SEQ ID NO:184, SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:223, SEQ ID NO:244, SEQ ID NO:276, SEQ ID NO:283, SEQ ID NO:284, SEQ ID NO:290, SEQ ID NO:295, SEQ ID NO:296, SEQ ID NO:309, ou SEQ ID NO:314. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:103, isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:103, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:85, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:103, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:145, SEQ ID NO:184, SEQ ID

NO:199, SEQ ID NO:290, SEQ ID NO:295, SEQ ID NO:296, SEQ ID NO:309, ou SEQ ID NO:314. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:103, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID NO:103, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:85, SEQ ID NO:103, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:145, SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:295, ou SEQ ID NO:296.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:107 (clone M9), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:107, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:107 ou SEQ ID NO:301.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:124 (clone M35), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:124, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:85, SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:103, SEQ ID NO:104, SEQ ID NO:112, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:145, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:151, SEQ ID NO:184, SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:290, SEQ ID NO:295, SEQ ID NO:296, SEQ ID NO:309, ou SEQ ID NO:314. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:124, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96%

idêntica a SEQ ID NO:124, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:85, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:103, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:145, SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:290, SEQ ID NO:295, SEQ ID NO:296, ou SEQ ID NO:314. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:124, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID NO:124, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:103, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:145, ou SEQ ID NO:295.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:127 (clone M16), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:127, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:127, SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:261, ou SEQ ID NO:268.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ NO:140 (clone M40), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:140, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:108, SEQ ID NO:140, SEQ ID NO:272, ou SEQ ID NO:278.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:141 (clone M37), isto é, compreende

uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:141, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:141 ou SEQ ID NO:160.

5 A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:148 (clone M3) isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:148, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:148, SEQ ID NO:170, ou SEQ ID
10 NO:206. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:148, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:148, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a
15 seqüência SEQ ID NO:148 ou SEQ ID NO:170.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:167 (clone M27), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:167, e que exibe
20 uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:118, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:167, SEQ ID NO:181, SEQ ID NO:231, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:271, ou SEQ ID NO:315. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante
25 que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:167, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:167, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:167, SEQ ID NO:181, ou SEQ ID

NO:315. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:167, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID NO:167, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:167, SEQ ID NO:181, ou SEQ ID NO:315.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:191 (clone M36), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:191, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:133 ou SEQ ID NO:191.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:195 (clone M29), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:195, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:80, SEQ ID NO:82, SEQ ID NO:101, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:105, SEQ ID NO:108, SEQ ID NO:131, SEQ ID NO:137, SEQ ID NO:150, SEQ ID NO:195, SEQ ID NO:234, ou SEQ ID NO:278. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:195, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:195, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:108, SEQ ID NO:195, ou SEQ ID NO:278. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos

da sequência SEQ ID NO:195, isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID NO:195, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:195 ou SEQ ID NO:278.

5 A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:208 (clone MO2), isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:208, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo
10 compreendendo a sequência SEQ ID NO:67 ou SEQ ID NO:208.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:232 (clone M23), isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:232, e que exibe
15 uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:167, SEQ ID NO:231, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:262, ou SEQ ID NO:312. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da sequência
20 SEQ ID NO:232, isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:232, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:232 ou SEQ ID NO:262.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou
25 recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:234 (clone M28), isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:234, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:105, SEQ ID NO:139, SEQ ID

NO:188, SEQ ID NO:195, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:278, ou SEQ ID NO:285. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:234, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:234, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:105, SEQ ID NO:139, SEQ ID NO:234, SEQ ID NO:278, ou SEQ ID NO:285. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:234, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID NO:234, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:105 ou SEQ ID NO:234.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:258 (clone M8), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:258, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:99 ou SEQ ID NO:258.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:260 (clone M07), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:260, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:109, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:116, SEQ ID NO:145, SEQ ID NO:161, SEQ ID NO:163, SEQ ID NO:169, SEQ ID NO:170, SEQ ID NO:184, SEQ ID NO:188, SEQ ID NO:201, SEQ ID NO:206, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:218, SEQ ID

NO:228, SEQ ID NO:237, SEQ ID NO:247, SEQ ID NO:255, SEQ ID NO:257, SEQ ID NO:260, SEQ ID NO:276, ou SEQ ID NO:290. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:260, isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:260, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:69, SEQ ID NO:116, SEQ ID NO:201, SEQ ID NO:207, SEQ ID NO:247, SEQ ID NO:255, SEQ ID NO:260, ou SEQ ID NO:290. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:260, isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID NO:260, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:18 ou SEQ ID NO:260.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:262 (clone M04), isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:262, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:264, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:310, ou SEQ ID NO:312. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:262, isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:262, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal

como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:264, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:310, ou SEQ ID NO:312.

5 A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:266 (clone M05), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:266, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo
10 compreendendo a seqüência SEQ ID NO:79, SEQ ID NO:90, SEQ ID NO:114, SEQ ID NO:215, SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:245, SEQ ID NO:266, ou SEQ ID NO:274. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:266, isto é, compreende
15 uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:266, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:79, SEQ ID NO:90, SEQ ID NO:215, SEQ ID NO:229, SEQ ID NO:245, SEQ ID NO:266, ou SEQ ID NO:274.

20 A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:293 (clone M25), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:293, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo
25 compreendendo a seqüência SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:13, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:29, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:49, ou SEQ ID NO:293. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma

seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:293, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:293, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:26, SEQ ID NO:42, SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:49, ou SEQ ID NO:293. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:293, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID NO:293, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:11, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:49, ou SEQ ID NO:293.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:296 (clone M14), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:296, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:85, SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:96, SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:103, SEQ ID NO:104, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:128, SEQ ID NO:145, SEQ ID NO:149, SEQ ID NO:151, SEQ ID NO:184, SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:202, SEQ ID NO:223, SEQ ID NO:244, SEQ ID NO:284, SEQ ID NO:288, SEQ ID NO:290, SEQ ID NO:295, SEQ ID NO:296, SEQ ID NO:309, ou SEQ ID NO:314. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:296, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID

NO:296, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:58, SEQ ID NO:85, SEQ ID NO:88, SEQ ID NO:93, SEQ ID NO:98, SEQ ID NO:103, SEQ ID NO:104, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:117, SEQ ID NO:120, SEQ ID NO:124, SEQ ID NO:145, SEQ ID NO:184, SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:284, SEQ ID NO:290, SEQ ID NO:295, SEQ ID NO:296, SEQ ID NO:309, ou SEQ ID NO:314. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:296, isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID NO:296, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:103, SEQ ID NO:113, SEQ ID NO:145, SEQ ID NO:184, SEQ ID NO:199, SEQ ID NO:290, SEQ ID NO:295, SEQ ID NO:296, ou SEQ ID NO:314.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:297 (clone M20), isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:297, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:264, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:310, ou SEQ ID NO:312. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma sequência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da sequência SEQ ID NO:297, isto é, compreende uma sequência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:297, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a sequência SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:239,

SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:264, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:310, ou SEQ ID NO:312. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:297, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID NO:297, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:264, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:310, ou SEQ ID NO:312.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:298 (clone M39), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:298, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:80, SEQ ID NO:82, SEQ ID NO:86, SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:106, SEQ ID NO:108, SEQ ID NO:118, SEQ ID NO:143, SEQ ID NO:150, SEQ ID NO:212, SEQ ID NO:227, SEQ ID NO:271, SEQ ID NO:292, ou SEQ ID NO:298. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:298, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:298, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:82, SEQ ID NO:86, SEQ ID NO:102, SEQ ID NO:106, SEQ ID NO:108, ou SEQ ID NO:298. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:298, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID

NO:298, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:102 ou SEQ ID NO:298.

5 A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:303 (clone M17), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:303, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:27,
10 SEQ ID NO:74, SEQ ID NO:235, SEQ ID NO:256, ou SEQ ID NO:303. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:303, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:303, e que exibe uma atividade de
15 interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:74, SEQ ID NO:256, ou SEQ ID NO:303. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:303, isto é,
20 compreende uma seqüência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID NO:303, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:256, ou SEQ ID NO:303.

25 A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:306 (clone M18), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:306, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:10, SEQ ID NO:23,

SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:71, SEQ ID NO:153, SEQ ID NO:159, SEQ ID NO:166, SEQ ID NO:200, SEQ ID NO:205, SEQ ID NO:230, SEQ ID NO:306, ou SEQ ID NO:308. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante
5 que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:306, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:306, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:23, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:36,
10 SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:153, SEQ ID NO:166, SEQ ID NO:200, SEQ ID NO:205, SEQ ID NO:230, SEQ ID NO:306, ou SEQ ID NO:308. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:306, isto é, compreende uma seqüência que é pelo
15 menos 98% idêntica a SEQ ID NO:306, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:31, SEQ ID NO:47, SEQ ID NO:205, SEQ ID NO:230, SEQ ID NO:306, ou SEQ ID NO:308.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou
20 recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:310 (clone M24), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:310, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:46,
25 SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:264, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:310, ou SEQ ID NO:312. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência

SEQ ID NO:310, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:310, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:264, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:310, ou SEQ ID NO:312. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:310, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID NO:310, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:264, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:310, ou SEQ ID NO:312.

A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:312 (clone M01), isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 95% idêntica a SEQ ID NO:312, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:232, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:264, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:310, ou SEQ ID NO:312. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:312, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 96% idêntica a SEQ ID NO:312, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a

seqüência SEQ ID NO:39, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:239, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:262, SEQ ID NO:264, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:310, ou SEQ ID NO:312. A invenção também inclui um polipeptídeo isolado ou recombinante que compreende uma seqüência que difere em 0 a 3 posições de aminoácidos da seqüência SEQ ID NO:312, isto é, compreende uma seqüência que é pelo menos 98% idêntica a SEQ ID NO:312, e que exibe uma atividade de interferon-alfa; tal como, por exemplo, um polipeptídeo compreendendo a seqüência SEQ ID NO:77, SEQ ID NO:216, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:264, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:304, SEQ ID NO:310, ou SEQ ID NO:312.

Outras modificações contempladas para polipeptídeos da invenção incluem aquelas descritas abaixo e na seção intitulada "CONJUGADOS DE INTERFERON-ALFA".

15 *Variações de Seqüências*

Como observado acima, polipeptídeos da presente invenção incluem polipeptídeos compreendendo seqüências que diferem de uma das SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:319 em 0 a 16 posições de aminoácidos. Alguns tais polipeptídeos exibem uma atividade de interferon-alfa.

20 Por exemplo, alguns polipeptídeos da invenção compreendem uma seqüência tendo um comprimento de cerca de 151 aminoácidos, tal como cerca de 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, ou 165 aminoácidos, correspondendo a uma deleção de entre 1 e 15 aminoácidos em relação a uma seqüência parental de polipeptídeos (tal como, 25 por exemplo, uma das SEQ ID NOs:1-319). Em alguns exemplos, entre 1 e 11, por exemplo, entre 1 e 10, tal como entre 1 e 7, por exemplo entre 1 e 5, tal como entre 1 e 3 aminoácidos são deletados do término C, isto é o polipeptídeo é C terminalmente truncado comparado com a seqüência parental de polipeptídeos (tal como, por exemplo, uma das SEQ ID NOs: 1-

319) por 1-11 resíduos de aminoácidos (por exemplo por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ou 11 resíduos de aminoácidos), tal como por 1-10, 1-7, por exemplo, por 1-5 ou por 1-3 resíduos de aminoácidos. Alternativamente, ou em adição, alguns tais polipeptídeos são N terminalmente truncados comparado com a
 5 sequência parental de polipeptídeos (tal como, uma das SEQ ID NOs: 1-319) por 1-4 resíduos de aminoácidos (por exemplo por 1, 2, 3, ou 4 resíduos de aminoácidos), por exemplo, 1-4, 1-3, 1-2 ou 1 resíduo(s) de aminoácido(s) são removidos do término N. Alguns tais polipeptídeos compreendem adicionalmente uma metionina no término N. Alguns tais polipeptídeos
 10 exibem uma atividade de interferon-alfa.

Como outro exemplo, alguns polipeptídeos da invenção compreendem uma sequência contendo entre 1 e 16 substituições de aminoácidos em relação a SEQ ID NO:1 (por exemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, ou 16 substituições de aminoácidos), tal como 1-14 ou
 15 1-12 ou 1-10 ou 1-8 ou 1-7 ou 1-6 ou 1-5 ou 1-4 ou 1-3 ou 1-2 substituições de aminoácidos. Um ou mais substituições de aminoácidos podem ser feitas na sequência de polipeptídeos de acordo com, por exemplo, um grupo de substituição (tal como, um grupo de substituição conservativa), tal como um apresentado abaixo. Alternativamente, ou em adição, uma ou mais
 20 substituições de aminoácidos adicionais podem ser feitas na sequência de polipeptídeos que introduz ou remove um resíduo de aminoácido compreendendo um grupo de ligação para uma unidade não polipeptídica. Exemplos incluem introdução ou remoção de um ou mais sítio(s) de N-glicosilação, introdução ou remoção de um ou mais resíduo(s) de cisteína ou
 25 resíduo(s) de lisina ou resíduo(s) de histidina, e os semelhantes. Alguns tais polipeptídeos exibem uma atividade de interferon-alfa.

Como um exemplo não limitante, um polipeptídeo da invenção pode ter uma sequência que difere de SEQ ID NO:1 em um total de até 16 posições (o que pode ser uma combinação de substituições de aminoácidos,

deleções, e/ou inserções, incluindo aquelas descritas acima). Em algumas instâncias, nenhuma, alguns, ou todas as substituições são substituições de acordo com um grupo de substituição definido abaixo.

5 Substituições de aminoácidos em conformidade com a invenção podem incluir, mas não são limitadas a, uma ou mais substituições conservativas de aminoácidos. Tabelas de substituições conservativas fornecendo aminoácidos funcionalmente similares são bem conhecidas na técnica. É fornecido um exemplo na tabela abaixo (Tabela 1), que descreve
10 "substituições conservativas" um para o outro.

Tabela 1*Grupos de Substituição Conservativa*

1	Alanina (A)	Glicina (G)	Serina (S)	Treonina (T)
2	Ácido aspártico(D)	Ácido glutâmico (E)		
3	Asparagina (N)	Glutamina (Q)		
4	Arginina (R)	Lisina (K)	Histidina (H)	
5	Isoleucina (I)	Leucina (L)	Metionina (M)	Valina (V)
6	Fenilalanina (F)	Tirosina (Y)	Triptofano (W)	

Outros grupos de substituição de aminoácidos podem ser previstos. Por exemplo, aminoácidos podem ser agrupados por função similar ou estrutura ou composição química (por exemplo, ácido, básico, alifático, aromático, contendo enxofre). Por exemplo, um agrupamento Alifático pode compreender: Glicina (G), Alanina (A), Valina (V), Leucina (L), Isoleucina (I). Outros grupos contendo aminoácidos que são considerados substituições conservativas um para o outro incluem: *Aromáticos*: Fenilalanina (F), Tirosina (Y), Triptofano (W); *Contendo Enxofre*: Metionina (M), Cisteína (C); *Básicos*: Arginina (R), Lisina (K), Histidina (H); *Ácidos*: Ácido aspártico (D), Ácido glutâmico (E), Asparagina (N), Glutamina (Q). Veja também Creighton (1984) *Proteins*, W.H. Freeman and Company, para agrupamentos adicionais de aminoácidos. Listagem de uma sequência de polipeptídeos neste lugar, em conjunção com os grupos de substituição acima, fornece uma listagem expressa de todas as sequências de polipeptídeos conservativamente substituídas.

Identidade de Sequência Percentual

Em um aspecto, a invenção fornece polipeptídeos isolados ou recombinantes compreendendo cada uma sequência tendo pelo menos 90% de identidade de sequência (por exemplo, pelo menos cerca de 91%, pelo menos cerca de 92%, pelo menos cerca de 93%, pelo menos cerca de 94%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 96%, pelo menos cerca de 97%, pelo menos cerca de 98%, ou pelo menos cerca de 99% de identidade de

seqüência de aminoácido) com qualquer uma de SEQ ID NOs:1-319. Em algumas instâncias o polipeptídeo exibe uma atividade de interferon-alfa.

O grau pelo qual uma seqüência (polipeptídeo ou ácido nucleico) é similar à outra fornece uma indicação de propriedades estruturais e funcionais similares para as duas seqüências. Por conseguinte, no contexto da presente invenção, seqüências que têm seqüência similar a qualquer seqüência exemplar dada são uma característica da presente invenção. Em particular, seqüências que têm identidades de seqüência percentual como definido abaixo são uma característica da invenção.

Diversos métodos de determinar relações entre seqüências podem ser usados, incluindo alinhamento manual e alinhamento e análise de seqüências auxiliados por computador. Diversos programas de computador para realizar alinhamentos de seqüência estão disponíveis, ou um alinhamento pode ser preparado manualmente por alguém de verso, como descrito abaixo.

Como observado acima, as seqüências de polipeptídeos e ácidos nucleicos empregadas na invenção sujeito não necessitam ser idênticas, mas podem ser substancialmente idênticas à seqüência correspondente de um polipeptídeo da invenção ou ácido nucleico da invenção. Por exemplo, polipeptídeos da invenção podem ser sujeitos a várias mudanças, tais como uma ou mais inserções, deleções, e/ou substituições de aminoácidos, ou conservativa ou não conservativa, incluindo onde, por exemplo, tais mudanças podem sustentar certas vantagens no seu uso, tais como em seu uso ou administração terapêutica ou profilática ou aplicação do diagnóstico. Os ácidos nucleicos da invenção também podem ser sujeitos a várias mudanças, tais como uma ou mais substituições de um ou mais ácidos nucleicos em um ou mais códons de forma que um códon particular codifica o mesmo ou um diferente aminoácido, resultando ou em uma variação silenciosa (como definido neste lugar) ou variação não silenciosa, ou uma ou mais deleções de um ou mais ácidos nucleicos (ou códons) na seqüência. Os ácidos nucleicos

também podem ser modificados para incluir um ou mais códons que sustentam expressão ótima em um sistema de expressão (por exemplo de bactéria ou mamífero), embora, se desejado, um ou mais dos códons ditos codificam ainda o(s) mesmo(s) aminoácido(s). Tais mudanças de ácidos nucleicos podem sustentar certas vantagens no seu uso ou administração terapêutica ou profilática, ou aplicação do diagnóstico. Os ácidos nucleicos e polipeptídeos podem ser modificados em um número de maneiras tão grande quanto eles compreendem uma seqüência substancialmente idêntica (como definido abaixo) a uma seqüência em um respectivo ácido nucleico ou polipeptídeo da invenção.

O termo “idêntico” ou “identidade”, no contexto de duas ou mais seqüências de ácidos nucleicos ou polipeptídeos, se refere a duas ou mais seqüências que são a mesma ou têm uma porcentagem especificada de resíduos de aminoácidos ou nucleotídeos que são os mesmos, quando comparadas e alinhadas para similaridade máxima, como determinado usando o algoritmo de comparação de seqüências descrito abaixo ou por inspeção visual.

A “identidade de seqüência percentual” (“% identidade”) de uma seqüência sujeito com uma seqüência referência (isto é de busca) significa que a seqüência sujeito é idêntica (isto é, em uma base aminoácido-por-aminoácido para uma seqüência de polipeptídeos, ou uma base nucleotídeo-por-nucleotídeo para uma seqüência de polinucleotídeos) por uma porcentagem especificada à seqüência de busca sobre um comprimento de comparação.

A identidade de seqüência percentual de uma seqüência sujeito com uma seqüência de busca é calculada como segue. Primeiro, o alinhamento ótimo das duas seqüências é determinado usando um algoritmo de comparação de seqüências com parâmetros de alinhamento específicos. Esta determinação do alinhamento ótimo pode ser realizada usando um

computador, ou pode ser calculada manualmente, como descrito abaixo. Então, as duas seqüências otimamente alinhadas são comparadas sobre o comprimento de comparação, e o número de posições no alinhamento ótimo nas quais ocorrem resíduos idênticos é determinado, o que fornece o número de posições pareadas. O número de posições pareadas é então dividido pelo número total de posições do comprimento de comparação (que, a menos que de outra maneira especificado, é o comprimento da seqüência de busca), e então o resultado é multiplicado por 100, para produzir a identidade de seqüência percentual da seqüência sujeito com a seqüência de busca.

Em consideração a seqüência de polipeptídeos, tipicamente uma seqüência é considerada como uma “seqüência de busca” (por exemplo, uma seqüência de polipeptídeos da invenção) com a qual uma ou mais outras seqüências, isto é, “seqüência(s) sujeito” (por exemplo, seqüências presentes em um banco de dados de seqüências) são comparadas. O algoritmo de comparação de seqüências usa os parâmetros de alinhamento designados para determinar o alinhamento ótimo entre a seqüência de busca e a(s) seqüência(s) sujeito. Quando comparando uma seqüência de busca com um banco de dados de seqüências, tal como, por exemplo, GENBANK® (Genetic Sequence Data Bank; US Department of Health and Human Services) ou GENESEQ® (Thomson Derwent; também disponível como DGENE® em STN), normalmente somente a seqüência de busca e os parâmetros de alinhamento são alimentadas no computador; alinhamentos ótimos entre a seqüência de busca alimentada e cada seqüência sujeito presente no banco de dados são retornados, geralmente para até um número desejado de seqüências sujeito.

Duas seqüências de polipeptídeos são “otimamente alinhadas” quando elas são alinhadas usando parâmetros definidos, isto é, uma matriz de substituição de aminoácido definida, penalidade de existência de lacuna (também chamado penalidade de abertura de lacuna), e penalidade de

extensão de lacuna, de forma a chegar ao escore de similaridade mais alto possível para o par de seqüências. A matriz BLOSUM62 (Henikoff and Henikoff (1992) Proc.Natl. Acad. Sci. USA 89(22): 10915-10919) é freqüentemente usada como uma matriz de substituição de pontuação padrão em algoritmos de alinhamento de seqüência de polipeptídeos (tal como BLAST, descrito abaixo). A penalidade de existência de lacuna é imposta para a introdução de uma simples lacuna de aminoácido em uma das seqüências alinhadas, e a penalidade de extensão de lacuna é imposta para cada posição de resíduo na lacuna. A menos que de outra maneira determinado, os parâmetros de alinhamento empregados neste lugar são: matriz de pontuação BLOSUM62, penalidade de existência de lacuna =11, e penalidade de extensão de lacuna =1. O escore de alinhamento é definido pelas posições de aminoácidos de cada seqüência na qual o alinhamento começa e termina (por exemplo a janela de alinhamento), e opcionalmente pela inserção de um espaço ou múltiplos espaços em uma ou ambas seqüências, de forma a chegar ao escore de similaridade mais alto possível.

Embora alinhamento ótimo entre duas ou mais seqüências possa ser determinado manualmente (como descrito abaixo), o processo é facilitado pelo uso de um algoritmo de alinhamento computador-implementado tal como BLAST® (National Library of Medicine), por exemplo, BLASTP para seqüência de polipeptídeos e BLASTN para seqüências de ácidos nucleicos, descritos em Altschul *et al.* (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, e tornado disponível para o público através de várias fontes, tal como a página na rede mundial de computadores de National Center for Biotechnology Information (NCBI). Quando usando uma interface BLAST computadorizada, se existe a opção de usar um “filtro de baixa complexidade”, esta opção deve ser desligada (isto é, sem filtro).

O alinhamento ótimo entre duas ou mais seqüências de polipeptídeos pode também ser determinado por um cálculo manual do

algoritmo BLAST (isto é, sem o auxílio de um computador) usando os mesmos parâmetros de alinhamento especificados acima (matriz = BLOSUM62, penalidade de existência de lacuna =11, e penalidade de extensão de lacuna =1). Para começar, as duas seqüências são inicialmente alinhadas por inspeção visual. Um escore de alinhamento inicial é então calculada como segue: para cada posição de alinhamento individual (isto é, para cada par de resíduos alinhados), um valor numérico é atribuído de acordo com a matriz BLOSUM62 (Fig. 4). A soma dos valores assinalados para cada par de resíduos no alinhamento é um escore de alinhamento inicial. Se as duas seqüências sendo alinhadas são altamente similares, freqüentemente este alinhamento inicial fornece um escore de alinhamento mais alto possível. O alinhamento com um escore de alinhamento mais alto é o alinhamento ótimo baseado nos parâmetros de alinhamento empregados. Fig. 5A mostra um exemplo de cálculo de um escore de alinhamento para duas seqüências, uma seqüência “de busca”, identificada neste lugar como resíduos 29-50 de SEQ ID NO:1 (superior) e uma seqüência “sujeito” identificada neste lugar como resíduos 30-52 de SEQ ID NO:312 (inferior). As seqüências foram alinhadas por inspeção visual, e valor numérico assinalado pela matriz BLOSUM62 para cada par de aminoácidos é mostrado abaixo de cada posição no alinhamento (para auxiliar na visualização, cada par de aminoácidos idêntico no alinhamento é mostrado em negrito). Neste exemplo, este alinhamento inicial forneceu o escore de alinhamento mais alto possível (a soma dos valores mostrada abaixo de cada posição alinhada); qualquer outro alinhamento destas duas seqüências, com ou sem lacunas, resultaria em um escore de alinhamento menor.

Em algumas instâncias, um escore de alinhamento maior pode ser obtido introduzindo um ou mais lacunas dentro do alinhamento. Toda vez que uma lacuna é introduzida dentro do alinhamento uma penalidade de abertura de lacuna é atribuída, e em adição uma penalidade de extensão de

lacuna é acessada para cada posição de resíduo dentro da lacuna. Portanto, usando os parâmetros de alinhamento descritos acima (incluindo penalidade de abertura = 11 e penalidade da extensão de lacuna = 1), uma lacuna de um resíduo no alinhamento iria corresponder a um valor de $-(11+(1 \times 1)) = -12$ atribuído à lacuna; uma lacuna de três resíduos iria corresponder a um valor de $-(11+(3 \times 1)) = -14$ atribuído à lacuna, e assim por diante. Este cálculo é repetido para cada lacuna nova introduzida dentro do alinhamento. Figs. 5B e 5C mostram um exemplo que demonstra como a introdução de uma lacuna dentro do alinhamento pode resultar em um escore de alinhamento maior, apesar da penalidade de lacuna. Fig. 5B mostra um alinhamento inicial dos resíduos 29-50 de SEQ ID NO:312 (superior, de busca) e dos resíduos 30-50 de SEQ ID NO:321 (inferior, sujeito) feito por inspeção visual, que resultou em um escore de alinhamento inicial de 70. Fig. 5C mostra o efeito da introdução de uma lacuna de um resíduo na SEQ ID NO:321 no escore de alinhamento; apesar da penalidade de espaço de -12 o escore de alinhamento geral das duas seqüências aumenta para 93. Neste exemplo, o alinhamento mostrado na Fig. 5C fornece escore de alinhamento mais alto possível, e é assim o alinhamento ótimo destas duas seqüências; qualquer outro alinhamento destas duas seqüências (com ou sem lacunas) resultaria em um escore de alinhamento menor.

É para ser entendido que os exemplos de cálculos de alinhamento de seqüências descritos acima, que usam seqüências relativamente curtas, são fornecidos para propósitos ilustrativos somente; na prática, os parâmetros de alinhamento empregados (matriz = BLOSUM62, penalidade de abertura de lacuna = 11, e penalidade de extensão de lacuna = 1) são geralmente pretendidos para seqüências de polipeptídeos de 85 aminoácidos de comprimento ou maiores. A página na rede mundial de computadores de NCBI fornece os seguintes parâmetros de alinhamento para seqüências de outros comprimentos (que são adequados para cálculo de

alinhamento auxiliado por computador assim como manual, usando o mesmo procedimento como descrito acima). Para seqüências de 50-85 aminoácidos de comprimento, parâmetros ótimos são matriz BLOSUM80 (Henikoff e Henikoff, *acima*), penalidade de abertura de lacuna = 10, e penalidade de extensão de lacuna = 1. Para seqüências de 35-50 aminoácidos de comprimento, parâmetros ótimos são matriz PAM70 (Dayhoff, M.O., Schwartz, R.M. & Orcutt, B.C. (1978) "A model of evolutionary change in proteins". In Atlas of Protein Sequence and Srtucture, vol. 5, suppl. 3, M.O. Dayhoff (ed.), pp. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, D.C.), penalidade de abertura de lacuna = 10, e penalidade de extensão de lacuna = 1. Para seqüências de menos do que 35 aminoácidos de comprimento, parâmetros ótimos são matriz PAM30 (Dayhoff, M.O., *acima*), penalidade de abertura de lacuna = 9, e penalidade de extensão de lacuna = 1.

Uma vez que as seqüências estão alinhadas otimamente, a identidade percentual da seqüência sujeito em relação à seqüência de busca é calculada contando o número de posições no alinhamento ótimo que contêm pares de resíduos idênticos, dividindo isto pelo número de resíduos do comprimento de comparação (que, a menos que de outra maneira especificado, é o número de resíduos na seqüência de busca), e multiplicando o número resultante por 100. De volta referindo-se aos exemplos mostrados na Fig. 5, em cada exemplo a seqüência designada como seqüência de busca é de 22 aminoácidos de comprimento. No alinhamento da Fig. 5A, 18 pares de resíduos de aminoácidos alinhados (mostrados em negrito) são idênticos no alinhamento ótimo da seqüência de busca (superior) com a seqüência sujeito (inferior). Assim, esta seqüência sujeito particular tem $(18/22) \times 100 = 81,8\%$ de identidade com todo o comprimento da seqüência de busca de 22 resíduos; em outras palavras, a seqüência sujeito no alinhamento de Fig. 5A tem pelo menos 81% de identidade de seqüência de aminoácidos com a seqüência de busca. No alinhamento da Fig. 5C, 18 pares de resíduos de aminoácidos

(mostrados em negrito) no alinhamento ótimo são idênticos; assim, esta sequência sujeito particular tem $(18/22) \times 100 = 81,8\%$ de identidade com todo o comprimento da sequência de busca de 22 resíduos; em outras palavras, a sequência sujeito no alinhamento de Fig. 5C tem pelo menos 81% de identidade de sequência de aminoácidos com a sequência de busca.

Como aplicado a polipeptídeos, o termo “identidade substancial” (ou “substancialmente idêntico”) significa tipicamente que quando duas sequências de aminoácidos (isto é, uma sequência de busca e uma sequência sujeito) são alinhadas otimamente usando o algoritmo BLASTP (manualmente ou através de computador) usando parâmetros apropriados descritos acima, a sequência sujeito tem pelo menos cerca de 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou mais de identidade percentual de sequência de aminoácidos com a sequência de busca. Em algumas instâncias, a identidade substancial existe sobre um comprimento de comparação de pelo menos cerca de 100 resíduos de aminoácidos, tal como, pelo menos cerca de 110, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, ou 166 resíduos de aminoácidos.

Similarmente, como aplicado no contexto de duas sequências de ácidos nucleicos, o termo identidade substancial (ou substancialmente idêntico) significa que quando duas sequências de ácidos nucleicos (isto é, uma sequência de busca e uma sequência sujeito) são alinhadas otimamente usando o algoritmo BLASTN (manualmente ou através de computador) usando parâmetros apropriados descritos abaixo, a sequência sujeito tem pelo menos cerca de 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, ou mais de identidade percentual de sequência de ácidos nucleicos com a sequência de busca. Parâmetros usados para alinhamento de sequência de ácidos nucleicos são: recompensa de igualdade 1, penalidade de desigualdade -3, penalidade de existência de lacuna 5, e

penalidade de extensão de lacuna 2 (matrizes de substituição não são usadas no algoritmo BLASTN). Em algumas instâncias, a identidade substancial existe sobre um comprimento de comparação de pelo menos cerca de 300 resíduos de nucleotídeos, tal como, pelo menos cerca de 330, 360, 375, 390, 405, 420, 435, 450, 465, 480, 483, 486, 489, 492, 495, ou 498 nucleotídeos.

Aspectos adicionais

Qualquer polipeptídeo da invenção pode estar presente como parte de uma seqüência de polipeptídeos maior, por exemplo uma proteína de fusão, tal como ocorre a partir da adição de um ou mais domínios ou subsequências para estabilização ou detecção ou purificação do polipeptídeo. Uma subsequência de purificação de polipeptídeo pode incluir, por exemplo uma etiqueta de epítipo, uma etiqueta FLAG, uma seqüência de poliistidina, uma GST de fusão, ou qualquer outra subsequência de detecção/purificação ou “etiqueta” conhecida na técnica. Estes domínios ou subsequências adicionais ou têm pouco ou nenhum efeito na atividade do polipeptídeo da invenção, ou podem ser removidos por etapas de processamento pós-síntese tal como por tratamento com uma protease, inclusão de uma inteína, ou semelhantes.

A invenção inclui proteínas de fusão compreendendo um polipeptídeo da invenção, por exemplo, como descrito neste lugar, fusionado a uma molécula Ig, por exemplo uma dobradiça IgC Fc humano (“fragmento cristalizável,” ou fragmento complemento ligação), domínio CH2 e domínio CH3, e seqüências de nucleotídeos codificando tal proteína de fusão. Fc é a porção do anticorpo responsável por ligar aos receptores de anticorpos em células e o componente C1q de complemento. Estas proteínas de fusão e seus ácidos nucleicos de codificação são úteis como drogas profiláticas e/ou terapêuticas ou como ferramentas de diagnóstico (veja também, por exemplo, Challita-Eid, P. et al. (1998) J. Immunol 160:3419-3426; Sturmhoefel, K. et al. (1999) Cancer Res 59:4964-4972). A invenção também inclui proteínas de

fusão compreendendo um polipeptídeo da invenção, fusionado a uma molécula de albumina, tal como albumina no soro humano (HSA), como descrito, por exemplo, em Patente Norte-Americana No. 5.876.969, e seqüências de nucleotídeos codificando a proteína de fusão. As proteínas de fusão Ig e albumina podem exibir meia vida de polipeptídeo no soro e/ou meia vida *in vivo* funcional aumentada, antigenicidade de polipeptídeo reduzida, estabilidade de armazenamento do polipeptídeo aumentada, ou biodisponibilidade crescente, por exemplo AUC_{SC} aumentada, e assim podem ser úteis como drogas profiláticas e/ou terapêuticas.

Qualquer polipeptídeo da invenção também pode compreender um ou mais aminoácidos modificados. O aminoácido modificado pode ser, por exemplo, um aminoácido glicosilado, um aminoácido PEGuilado, um aminoácido farnesilado, um aminoácido acetilado, um aminoácido biotinilado, um aminoácido conjugado a uma unidade lipídica, um aminoácido conjugado a um agente derivatizante orgânico. A presença de aminoácidos modificados pode ser vantajosa em, por exemplo, (a) aumentar meia vida de polipeptídeo no soro e/ou meia vida *in vivo* funcional, (b) reduzir antigenicidade de polipeptídeo, (c) aumentar estabilidade de armazenamento do polipeptídeo, ou (d) aumentar biodisponibilidade,, por exemplo aumentar o AUC_{SC}. Aminoácidos são modificados, por exemplo, co-traducionalmente, ou pós-traducionalmente durante produção recombinante (por exemplo, glicosilação N-ligada em motivos N-X-S/T durante expressão em células de mamíferos) ou modificados por meios sintéticos. Este aspecto é descrito em mais detalhe na seção neste lugar intitulada “CONJUGADOS DE INTERFERON-ALFA”

A invenção também fornece uma composição compreendendo pelo menos um polipeptídeo da invenção, e um excipiente ou carreador. A composição pode ser uma composição compreendendo um excipiente ou carreador farmacologicamente aceitável. Composições exemplares e

excipientes e carreadores são descritos abaixo.

Fazendo polipeptídeos

Métodos recombinantes para produzir e isolar polipeptídeos da invenção são descritos neste lugar. Em adição à produção recombinante, os polipeptídeos podem ser produzidos por síntese de peptídeo direta usando técnicas de fase sólida (veja, por exemplo, Stewart et al. (1969) Solid-Phase Peptide Synthesis, WH Freeman Co, San Francisco; Merrifield J. (1963) J Am Chem Soc 85:2149-2154). Síntese de peptídeo pode ser realizada usando técnicas manuais ou por automação. Síntese automatizada pode ser atingida, por exemplo, usando Sintetizador de Peptídeos de Applied Biosystems 431A (Perkin Elmer, Foster City, Calif.) em conformidade com as instruções fornecidas pelo fabricante. Por exemplo, subsequências podem ser separadamente sintetizadas quimicamente e combinadas usando métodos químicos para fornecer polipeptídeos de comprimento completo ou fragmentos destes. Alternativamente, tais seqüências podem ser encomendadas de qualquer número de companhias especialistas na produção de polipeptídeos. Mais geralmente, polipeptídeos da invenção podem ser produzidos expressando ácidos nucleicos de codificação e recuperando polipeptídeos, por exemplo, como descrito abaixo.

Métodos para produzir os polipeptídeos da invenção também são incluídos. Um tal método compreende introduzir dentro de uma população de células qualquer ácido nucleico da invenção descrito neste lugar, que é operavelmente ligado a uma seqüência reguladora efetiva para produzir o polipeptídeo codificado, cultivar as células em meio de cultura para expressar o polipeptídeo, e isolar o polipeptídeo das células ou do meio de cultura. Uma quantidade de ácido nucleico suficiente para facilitar absorção pelas células (transfecção) e/ou expressão do polipeptídeo é utilizada. O ácido nucleico é introduzido dentro de tais células por qualquer método de transferência descrito neste lugar, incluindo, por exemplo, injeção,

pistola de gene, absorção passiva, etc. O ácido nucleico pode ser parte de um vetor, tal como um vetor de expressão recombinante, incluindo um vetor de DNA de plasmídeo, ou qualquer outro vetor descrito neste lugar. O ácido nucleico ou vetor compreendendo um ácido nucleico da invenção pode ser
5 preparado e formulado como descrito neste lugar, acima. Um tal ácido nucleico ou vetor de expressão pode ser introduzido dentro de uma população de células de um mamífero *in vivo*, ou células selecionadas do mamífero (por exemplo, células de tumor) podem ser removidas do mamífero e o ácido nucleico vetor de expressão introduzido *ex vivo* dentro da população de tais
10 células em uma quantidade suficiente de forma que absorção e expressão do polipeptídeo codificado acontecem. Ou, um ácido nucleico ou vetor compreendendo um ácido nucleico da invenção é produzido usando células cultivadas *in vitro*. Em um aspecto, o método de produzir um polipeptídeo da invenção compreende introduzir dentro de uma população de células um vetor
15 de expressão recombinante compreendendo qualquer ácido nucleico da invenção descrito neste lugar em uma quantidade e fórmula de forma que absorção do vetor e expressão do polipeptídeo codificado irão acontecer; administrar o vetor de expressão dentro de um mamífero por qualquer formato de introdução/transferência descrito neste lugar; e isolar o
20 polipeptídeo do mamífero ou de um subproduto do mamífero.

Anticorpos

Em outro aspecto da invenção, um polipeptídeo da invenção (ou um fragmento antigênico deste) é usado para produzir anticorpos que têm, por exemplo, usos diagnóstico, terapêutico ou profilático, por exemplo, em
25 relação à atividade, distribuição, e expressão de polipeptídeos ou fragmentos destes. Anticorpos para polipeptídeos da invenção podem ser gerados por métodos bem conhecidos na técnica. Tais anticorpos podem incluir, mas não são limitados a, policlonal, monoclonal, quimérico, humanizado, cadeia única, fragmentos Fab e fragmentos produzidos por uma biblioteca de expressão

Fab. Anticorpos, por exemplo, aqueles que bloqueiam ligação do receptor, são especialmente preferidos para uso terapêutico e/ou profilático.

Polipeptídeos para indução de anticorpo não requerem atividade biológica; entretanto, os polipeptídeos ou peptídeos devem ser antigênicos. Peptídeos usados para induzir anticorpos específicos podem ter uma seqüência de aminoácidos consistindo de pelo menos cerca de 10 aminoácidos, preferivelmente pelo menos cerca de 15 ou 20 aminoácidos ou pelo menos cerca de 25 ou 30 aminoácidos. Trechos curtos de um polipeptídeo podem ser fusionados com outra proteína, tal como hemocianina de caramujo *Megathura crenulata*, e anticorpo produzido contra a molécula quimérica.

Métodos para produzir anticorpos policlonais e monoclonais são conhecidos por aqueles de verso na técnica, e muitos anticorpos estão disponíveis. Veja, por exemplo, Current Protocols in Immunology, John Colligan et al., eds., Vols. I-IV (John Wiley & Sons, Inc., NY, 1991 e Suplemento de 2001); e Harlow and Lane (1989) Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Press, NY; Stites et al. (eds.) Basic and Clinical Immunology (4th ed.) Lange Medical Publications, Los Altos, CA, e referências aí citadas; e Goding (1986) Monoclonal Antibodies: Principles and Practice (2d ed.) Academic Press, New York, NY; e Kohler and Milstein (1975) Nature 256:495-497. Outras técnicas adequadas para a preparação de anticorpo incluem seleção de bibliotecas de anticorpos recombinantes em fago ou vetores similares. Veja, Huse et al. (1989) Science 246:1275-1281; e Ward et al. (1989) Nature 341:544-546. Anticorpos e anti-soros monoclonais e policlonais específicos irão normalmente se ligar com um K_D de pelo menos cerca de 0,1 μM , preferivelmente pelo menos cerca de 0,01 μM ou melhor, e mais tipicamente e preferivelmente 0,001 μM ou melhor.

Métodos detalhados para preparação de anticorpos quiméricos (humanizados) podem ser encontrados em Patente Norte-Americana

5.482.856. Detalhes adicionais em humanização ou outras técnicas de produção e engenharia de anticorpo podem ser encontrados em Borrebaeck (ed.) (1995) *Antibody Engineering*, 2nd Edition Freeman and Company, NY (Borrebaeck); McCafferty et al. (1996) *Antibody Engineering, A Practical Approach* IRL at Oxford Press, Oxford, England (McCafferty), e Paul (1995) *Antibody Engineering Protocols* Humana Press, Towata, NJ (Paul).

Em um aspecto, esta invenção sustenta anticorpos completamente humanizados contra os polipeptídeos da invenção ou fragmentos destes. Anticorpos humanizados são especialmente desejáveis em aplicações onde os anticorpos são usados como terapêuticos e/ou profiláticos *in vivo* em pacientes humanos. Anticorpos humanos consistem de seqüências de imunoglobulina caracteristicamente humanas. Os anticorpos humanos desta invenção podem ser produzidos usando uma ampla variedade de métodos (veja, por exemplo, Larrick et al., Patente Norte-Americana No.5.001.065, e Borrebaeck, McCafferty e Paul, *acima*, para uma revisão). Em um aspecto, os anticorpos humanos da presente invenção são produzidos inicialmente em células de trioma. Genes codificando os anticorpos são então clonados e expressos em outras células, tal como células de mamífero não humano. A abordagem geral para produzir anticorpos humanos por tecnologia de trioma é descrita por Ostberg et al. (1983), *Hybridoma* 2:361-367, Ostberg, Patente Norte-Americana No. 4.634.664, e Engelman et al., Patente Norte-Americana No. 4.634.666. As linhagens de células produtoras de anticorpo obtidas por este método são chamadas trioma porque elas são descendentes de três células – duas humanas e uma de camundongo. Encontrou-se que triomas produzem anticorpo mais estavelmente do que hibridomas ordinários feitos a partir de células humanas.

Outros usos contemplados para polipeptídeos da invenção são fornecidos por toda parte do relatório.

CONJUGADOS DE INTERFERON-ALFA

Em outro aspecto, a invenção se refere a um conjugado compreendendo um polipeptídeo exibindo uma atividade de interferon-alfa que compreende uma seqüência de aminoácidos de qualquer uma de SEQ ID NOs:1-319, e pelo menos uma unidade não polipeptídica ligada ao polipeptídeo, tal como por exemplo, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, por exemplo 1 ou 2 unidades não polipeptídicas acopladas ao polipeptídeo. Será entendido que o conjugado também exibe uma atividade de interferon-alfa (tal como, atividade antiviral, atividade de diferenciação de T_H1 , e/ou atividade antiproliferativa). Alguns tais conjugados compreendem adicionalmente um ou mais aminoácido(s) adicional(adicionais), tal como uma metionina adicionada ao término N do polipeptídeo.

Em outro aspecto o conjugado compreende um polipeptídeo exibindo uma atividade de interferon-alfa que compreende uma seqüência de aminoácidos que difere em 0 a 16 posições de aminoácidos de uma das SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:319, e pelo menos uma unidade não polipeptídica ligada ao polipeptídeo, tal como por exemplo, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, por exemplo 1 ou 2 unidades não polipeptídicas acopladas ao polipeptídeo. Em algumas instâncias, a seqüência de aminoácidos compreende um ou mais substituições que introduz ou remove um grupo de ligação para a unidade não polipeptídica (por exemplo, por substituição de um resíduo de aminoácido por um resíduo diferente que compreende um grupo de ligação para a unidade não polipeptídica, ou por inserção de um resíduo de aminoácido adicional que compreende um grupo de ligação para a unidade não polipeptídica). Será entendido que o conjugado também exibe uma atividade de interferon-alfa (tal como, atividade antiviral, atividade de diferenciação de $TH1$, e/ou atividade antiproliferativa). Alguns tais conjugados compreendem adicionalmente um ou mais aminoácido(s) adicional(adicionais), tal como uma metionina adicionada ao término N do polipeptídeo.

O termo “conjugado” (ou permutavelmente “conjugado de

polipeptídeo” ou “polipeptídeo conjugado”) é pretendido para indicar uma molécula heterogênea (no sentido de composto) formada por ligação covalente de um ou mais polipeptídeos da invenção a uma ou mais unidades não-polipeptídicas. O termo “ligação covalente” significa que o polipeptídeo e a unidade não-polipeptídica são ou diretamente ligados covalentemente um ao outro, ou são indiretamente ligados covalentemente um ao outro através de unidade ou unidades interventoras, tais como uma ponte, espaçador, ou unidade ou unidades de ligação. Preferivelmente, um polipeptídeo conjugado é solúvel em concentrações e condições relevantes, isto é solúvel em fluidos fisiológicos tal como sangue. Exemplos de polipeptídeos conjugados da invenção incluem polipeptídeos glicosilados e/ou PEGuilados. O termo "polipeptídeo não conjugado" pode ser usado para se referir à parte de polipeptídeo do polipeptídeo conjugado.

O termo “unidade não-polipeptídica” é pretendido para significar uma molécula que é capaz de conjugar com um grupo de ligação do polipeptídeo. Exemplos preferidos de unidades não-polipeptídicas incluem moléculas de polímero, unidades de açúcar, compostos lipofílicos, ou agentes derivatizantes orgânicos, em particular moléculas de polímero ou unidades de açúcar. Será entendido que a unidade não-polipeptídica é ligada ao polipeptídeo através de um grupo de ligação do polipeptídeo. Exceto onde o número de unidades não-polipeptídicas, tal como molécula(s) de polímero, ligadas ao polipeptídeo é expressamente indicado, toda referência a “uma unidade não-polipeptídica” ligada ao polipeptídeo ou de outra maneira usada na presente invenção deve ser uma referência a uma ou mais unidades não-polipeptídicas ligadas ao polipeptídeo.

O termo “molécula de polímero” é definido como uma molécula formada por ligação covalente a dois ou mais monômeros, caracterizada pelo fato de que nenhum dos monômeros é um resíduo de aminoácidos. O termo “polímero” pode ser usado permutavelmente com o

termo “molécula de polímero”.

O termo “unidade de açúcar” é pretendido para indicar uma molécula ligada por glicosilação in vivo ou ex vivo, tal como glicosilação-N ou -O.

5 Um “sítio de N-glicosilação” tem a sequência N-X-S/T/C, caracterizado pelo fato de que X é qualquer resíduo de aminoácidos exceto prolina, N é asparagina e S/T/C é ou serina, treonina ou cisteína, preferivelmente serina ou treonina, e mais preferivelmente treonina.

10 Um “sítio de O-glicosilação” compreende o grupo-OH de um resíduo de serina ou treonina.

O termo “grupo de ligação” é pretendido para indicar um grupo de resíduo de aminoácidos capaz de acoplar a unidade não-poli-peptídica relevante tal como uma molécula de polímero ou unidade de açúcar. Exemplos não limitantes de grupos de ligação úteis e algumas 15 unidades não-poli-peptídicas correspondentes são fornecidos na tabela 2 abaixo.

Tabela 2 *Grupos de ligação úteis e exemplos de unidades não polipeptídicas correspondentes*

Grupo de ligação	Aminoácido	Exemplos de unidades não-poli-peptídicas	Exemplos de método de conjugação / PEG ativado	Referência
-NH ₂	Término N, Lys	Polímero, exemplo PEG	polymPEG-SPA mPEG2-NHS mPEG2-butriALD	Nektar Inc. 2003 Catalog
-COOH	Término C, Asp, Glu	Polímero, exemplo PEG Unidade de açúcar	polymPEG-Hz <i>Acoplamento in vitro</i>	Nektar Inc. 2003 Catalog
-SH	Cys	Polímero, exemplo PEG, Unidade de açúcar	polymPEG-VS mPEG2-MAL <i>Acoplamento in vitro</i>	Nektar Inc. 2003 Catalog; Delgado et al, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 9(3,4):249-304 (1992)

-OH	Ser, Thr, OH-	Unidade de açúcar	<i>In vivo</i> 0-ligado glicosilação	
-CONH ₂	Asn como parte de um sítio de N-glicosilação	Unidade de açúcar	N-glicosilação <i>in vivo</i>	
Resíduo Aromático	Phe, Tyr, Trp	Unidade de açúcar	<i>Acoplamento in vitro</i>	
-CONH ₂	Gln	Unidade de açúcar	<i>Acoplamento in vitro</i>	Yan and Wold, Biochemistry, 1984, Jul 31; 23(16): 3759-65
Aldeído Cetona	Carboidrato oxidado	Polímero, exemplo PEG, PEG-hidrazida	por conjugação	Andresz et al., 1978, Makromol. Chem. 179:301; WO 92/16555, WO 00/23114
Guanidino	Arg	Unidade de açúcar	<i>Acoplamento in vitro</i>	Lundblad and Noyes, Chemical Reagents para Proteína Modificação, CRC Press Inc. Boca Raton, FI
Anel de imidazol	His	Unidade de açúcar	<i>Acoplamento in vitro</i>	Como para guanidina

Para glicosilação-N *in vivo*, o termo “grupo de ligação” é usado de uma maneira inconvençional para indicar resíduos de aminoácidos contendo um sítio de N-glicosilação (com a seqüência N-X-S/T/C, caracterizada pelo fato de que X é qualquer resíduo de aminoácidos exceto prolina, N é asparagina e S/T/C é ou serina, treonina ou cisteína, preferivelmente serina ou treonina, e mais preferivelmente treonina). Embora o resíduo de asparagina do sítio de N-glicosilação seja o qual é ligada a unidade de açúcar durante glicosilação, tal glicosilação não pode ser atingida a menos que outros resíduos de aminoácidos do sítio de N-glicosilação estejam presentes. Por conseguinte, quando a unidade não-poli-peptídica é uma unidade de açúcar e conjugação deve ser atingida por N-glicosilação, o termo “resíduo de aminoácido compreendendo um grupo de ligação para a unidade não-poli-peptídica” como usado em conexão com alterações da seqüência de aminoácidos do polipeptídeo da invenção é para ser entendido

como um, dois ou todos os resíduos de aminoácidos constituindo um sítio de N-glicosilação é/são para ser alterado de maneira tal que ou o sítio de N-glicosilação funcional é introduzido dentro da seqüência de aminoácidos, removido da dita seqüência, ou o sítio de N-glicosilação funcional é retido na seqüência de aminoácidos (por exemplo substituindo o resíduo de serina, que já constitui parte do o sítio de N-glicosilação, por um resíduo de treonina e *vice versa*).

O termo “introduzir” (isto é um resíduo de aminoácido “introduzido”, “introdução” de um resíduo de aminoácido) é primariamente pretendido para significar substituição de um resíduo de aminoácido existente por outro resíduo de aminoácido, mas também pode significar inserção de um resíduo de aminoácido adicional.

O termo “remover” (isto é um resíduo de aminoácido “removido”, “remoção” de um resíduo de aminoácido) é primariamente pretendido para significar substituição do resíduo de aminoácido a ser removido por outro resíduo de aminoácido, mas também pode significar deleção (sem substituição) do resíduo de aminoácido a ser removido.

O termo “resíduo de aminoácido compreendendo um grupo de ligação para a unidade não-poliipeptídica” é pretendido para indicar que o resíduo de aminoácido é um ao qual a unidade não-poliipeptídica se liga (no caso de um resíduo de aminoácido introduzido) ou teria se ligado (no caso de um resíduo de aminoácido removido).

O termo “meia vida *in vivo* funcional” é usado em seu significado normal, isto é no tempo no qual que 50% da atividade biológica do polipeptídeo está ainda presente no corpo/órgão alvo, ou o tempo no qual que a atividade do polipeptídeo é 50% do valor inicial. A meia vida *in vivo* funcional pode ser determinada em um animal experimental, tal como rato, camundongos, coelho, cachorro, ou macaco. Preferivelmente, a meia vida *in vivo* funcional é determinada em um primata não humano, tal como um

macaco. Além disso, a meia vida *in vivo* funcional pode ser determinada para uma amostra que foi administrada intravenosamente ou subcutaneamente.

Como uma alternativa para determinar meia vida *in vivo* funcional, “meia vida no soro” pode ser determinada, isto é tempo no qual 50% do polipeptídeo circula no plasma ou corrente sanguínea antes de ser depurado. Determinação de meia vida no soro é freqüentemente mais simples do que determinar meia vida *in vivo* funcional e a magnitude da meia vida no soro é normalmente uma boa indicação da magnitude da meia vida *in vivo* funcional. Alternativamente, termos para meia vida no soro incluem “meia vida no plasma”, “meia vida circulante”, “depuração no soro”, “depuração no plasma” e “meia vida de depuração”. A meia vida no soro pode ser determinada como descrito acima em conexão com determinação da meia vida *in vivo* funcional.

O termo “soro” é usado no seu significado normal, isto é como plasma sanguíneo sem fibrinogênio ou outros fatores coagulantes.

O termo “aumentada” como usado acerca de meia vida *in vivo* funcional ou meia vida no soro é usado para indicar que a meia vida relevante do conjugado da invenção é significativamente aumentada estatisticamente em relação à molécula de referência, tal como um interferon-alfa tipo selvagem, por exemplo interferon-alfa humano, tal como uma de SEQ ID NO:320- SEQ ID NO:332 (ou outras seqüências huIFN-alfa como descrito neste lugar e/ou em Allen G. and Diaz M.O. (1996), *acima*), ou o polipeptídeo não conjugado correspondente. Assim, conjugados interessantes da invenção incluem aqueles que têm uma meia vida *in vivo* funcional aumentada ou uma meia vida no soro aumentada quando comparado com uma molécula de referência mencionada acima.

O termo “AUC_{SC}” ou “Área Sob a Curva quando administrado subcutaneamente” é usado no seu significado normal, isto é como a área sob a curva de atividade de interferon-alfa em soro vs. tempo, onde a molécula

conjugada foi administrada subcutaneamente a um animal experimental. Uma vez que os momentos da atividade de interferon-alfa experimentais tenham sido determinados, o AUC_{SC} pode ser convenientemente calculado por um programa de computador, tal como GraphPad Prism 3.01.

O termo “aumentada” como usado sobre AUC_{SC} é usado para indicar que a Área Sob a Curva para um conjugado da invenção, quando administrado subcutaneamente, é significativamente aumentada estatisticamente em relação à molécula de referência, tal como um interferon-alfa tipo selvagem, por exemplo interferon-alfa humano, tal como uma de SEQ ID NO:320- SEQ ID NO:332 (ou outras seqüências huIFN-alfa como descrito neste lugar e/ou em Allen G. and Diaz M.O. (1996), *acima*), ou o polipeptídeo não conjugado correspondente, quando determinadas sob condições comparáveis. Evidentemente, a mesma quantidade de atividade de interferon-alfa deveria ser administrada para o conjugado da invenção e molécula de referência. Conseqüentemente, a fim de fazer comparações diretas entre diferentes moléculas de interferon-alfa, os valores AUC_{SC} deveriam ser tipicamente normalizados, isto é ser expressos como AUC_{SC}/dose administrada.

O termo “T_{max,sc}” é usado acerca do momento na curva de atividade de interferon-alfa em soro vs. tempo onde a atividade de interferon-alfa mais alta em soro é observada.

Será entendido que embora os exemplos e modificações para o polipeptídeo parental sejam geralmente fornecidos neste lugar em consideração a SEQ ID NO:1, as modificações descritas também podem ser feitas em posições de aminoácidos equivalentes de qualquer dos outros polipeptídeos da invenção (incluindo SEQ ID NO:2-SEQ ID NO:319 e variantes destas) descritos acima.

Removendo e/ou introduzindo resíduos de aminoácidos compreendendo um grupo de ligação para a unidade não-polipeptídica é

possível adaptar especificamente o polipeptídeo de forma a fazer a molécula mais suscetível à conjugação com a unidade não-polipeptídica de escolha, para otimizar o padrão de conjugação (por exemplo assegurar uma distribuição ótima das unidades não-polipeptídicas na superfície da molécula interferon-alfa e por meio disso, por exemplo, proteger efetivamente epítomos e outras partes de superfície do polipeptídeo sem prejudicar significativamente a função deste). Por exemplo, pela introdução de grupos de ligação, o polipeptídeo interferon-alfa é alterado no conteúdo dos resíduos de aminoácidos específicos aos quais a unidade não-polipeptídica relevante se liga, com o qual uma conjugação mais eficiente, específica e/ou extensiva é atingida. Pela remoção de um ou mais grupos de ligação é possível evitar conjugação à unidade não-polipeptídica em partes do polipeptídeo nas quais tal conjugação é desvantajosa, por exemplo a um resíduo de aminoácido localizado em ou perto de um sítio funcional do polipeptídeo (uma vez que conjugação em tal sítio pode resultar em inativação ou atividade de interferon-alfa reduzida do conjugado resultante devido ao prejudicado reconhecimento do receptor). Ademais, pode ser vantajoso remover um grupo de ligação localizado perto de outro grupo de ligação.

Será entendido que o resíduo de aminoácido compreendendo um grupo de ligação para uma unidade não-polipeptídica, quer ele seja removido ou introduzido, é selecionado com base na natureza da unidade não-polipeptídica e, em algumas instâncias, com base no método de conjugação a ser usado. Por exemplo, quando a unidade não-polipeptídica é uma molécula de polímero, tal como polietilenoglicol ou molécula derivada de óxido de polialquileno, resíduos de aminoácidos capazes de funcionar como um grupo de ligação podem ser selecionados a partir de grupo consistindo de cisteína, lisina (e/ou o grupo amino N-terminal do polipeptídeo), ácido aspártico, ácido glutâmico, histidina e arginina. Quando a unidade não-polipeptídica é uma unidade de açúcar, o grupo de ligação é um sítio de glicosilação-N ou -O *in*

vivo ou *ex vivo*, preferivelmente um sítio de glicosilação-N.

Em algumas instâncias, quando um grupo de ligação para uma unidade não-poli-peptídica está para ser introduzido dentro ou removido do poli-peptídeo interferon-alfa, a posição do poli-peptídeo interferon-alfa a ser modificada pode ser convenientemente selecionada como segue:

A posição a ser modificada pode ser localizada na superfície do poli-peptídeo interferon-alfa, tal como uma posição ocupada por um resíduo de aminoácido que tem mais do que 25% da sua cadeia lateral exposta ao solvente, tal como mais do que 50% da sua cadeia lateral exposta ao solvente. Tais posições foram identificadas com base em uma análise de uma estrutura 3D da molécula 2a de interferon-alfa humano como descrito na seção “Materiais e Métodos” neste lugar.

A fim de determinar uma distribuição ótima dos grupos de ligação, a distância entre resíduos de aminoácidos localizados na superfície da molécula interferon-alfa foi calculada com base em uma estrutura 3D de um poli-peptídeo interferon-alfa. Mais especificamente, a distância entre CB's de resíduos de aminoácidos compreendendo tais grupos de ligação, ou a distância entre o grupo funcional (NZ para lisina, CG para ácido aspártico, CD para ácido glutâmico, SG para cisteína) de um e o CB de outro resíduo de aminoácido compreendendo um grupo de ligação foram determinadas. No caso de glicina, CA foi usado ao invés de CB. Na parte de poli-peptídeo interferon- α de um conjugado da invenção, qualquer das ditas distâncias podem ser mais do que 8 Å, tal como mais do que 10 Å a fim de evitar ou reduzir conjugação heterogênea e fornecer uma distribuição uniforme dos grupos de ligação, por exemplo com a intenção de proteção do epítopo.

Além disso, na parte poli-peptídeo interferon- α de um conjugado da invenção, em algumas instâncias grupos de ligação localizados em ou perto dos sítios de ligação do receptor de interferon-alfa são removidos, tal como por substituição do resíduo de aminoácido

compreendendo tal grupo. Em algumas instâncias, resíduos de aminoácidos compreendendo um grupo de ligação para uma unidade não-poliipeptídica, tal como cisteína ou lisina, são freqüentemente não introduzidos em ou perto dos sítios de ligação do receptor da molécula interferon-alfa.

5 Outra abordagem para modificar um polipeptídeo interferon-
alfa é para proteger e por meio disso modificar ou destruir ou de outra
maneira inativar um epítipo presente no interferon-alfa parental, por
conjugação com uma unidade não-poliipeptídica. Epítipos de polipeptídeos
interferon-alfa podem ser identificados pelo uso de métodos conhecidos na
10 técnica, também conhecidos como mapeamento de epítipo, veja por exemplo
Romagnoli et al., *J. Biol Chem.*, 1999, 380(5):553-9, DeLisser HM, *Methods
Mol Biol*, 1999, 96:11-20, Van de Water et al., *Clin Immunol Immunopathol*,
1997, 85(3):229-35, Saint-Remy JM, *Toxicology*, 1997, 119(1):77-81, e Lane
DP and Stephen CW, *Curr Opin Immunol*, 1993, 5(2):268-71. Um método é
15 estabelecer uma biblioteca de revelação de fago expressando oligopeptídeos
aleatórios de, por exemplo, 9 resíduos de aminoácidos. Anticorpos IgG1 de
anti-soros específicos para interferon-alfa humano são purificados por
imunoprecipitação e os fagos reativos são identificados por immunoblotting.
Seqüenciando o DNA dos fagos reativos purificados, a seqüência de
20 oligopeptídeo pode ser determinada seguida pela localização da seqüência na
estrutura 3D do interferon-alfa. Alternativamente, epítipos podem ser
identificados de acordo com o método descrito em Patente Norte-Americana
5.041.376. A região identificada por meio disso na estrutura constitui um
epítipo que pode ser selecionado como região alvo para introdução de um
25 grupo de ligação para a unidade não-poliipeptídica. Preferivelmente, pelo
menos um epítipo, tal como dois, três, ou quatro epítipos de interferon-alfa
são protegidos por uma unidade não-poliipeptídica de acordo com a presente
invenção. Por conseguinte, em um aspecto, o conjugado da invenção tem pelo
menos um epítipo protegido comparado com um interferon-alfa humano tipo

selvagem, incluindo qualquer interferon-alfa disponível comercialmente. Isto pode ser feito por introdução de grupo de ligação para uma unidade não-poli-peptídica dentro de uma posição localizada na vizinhança de (isto é dentro de 4 resíduos de aminoácidos na seqüência primária ou dentro de cerca de 10 Å na seqüência terciária) de um dado epítipo. A distância 10 Å é medida entre CB's (CA's no caso de glicina). Tais introduções específicas são descritas nas seções seguintes.

No caso de remoção de um grupo de ligação, o resíduo de aminoácido relevante compreendendo tal grupo e ocupando uma posição como definido acima pode ser substituído por um resíduo de aminoácido diferente que não compreende um grupo de ligação para a unidade não-poli-peptídica em questão, ou pode ser deletado. Remoção de um grupo de N-glicosilação, pode também ser acompanhada por inserção ou remoção de um resíduo de aminoácido dentro do motivo N-X-S/T/C.

No caso de introdução de um grupo de ligação, um resíduo de aminoácido compreendendo tal grupo é introduzido na posição, tal como por substituição de um resíduo de aminoácido ocupando tal posição.

O número exato de grupos de ligação disponíveis para conjugação e presentes no poli-peptídeo interferon-alfa é dependente do efeito que se deseja atingir por conjugação. O efeito a ser obtido é, por exemplo, dependente da natureza e grau de conjugação (por exemplo a identidade da unidade não-poli-peptídica, o número de unidades não-poli-peptídicas desejável ou possível de conjugar com o poli-peptídeo, onde eles devem ser conjugados ou onde conjugação deve ser evitada, etc.). Por exemplo, se é desejado imunogenicidade reduzida, o número (e localização de) grupos de ligação deve ser suficiente para proteger a maioria ou todos os epítipos. Isto é normalmente obtido quando uma maior proporção do poli-peptídeo interferon-alfa é protegida. Proteção efetiva dos epítipos é normalmente atingida quando o número total de grupos de ligação disponível para conjugação está na

extensão de 1-6 grupos de ligação, por exemplo, 1-5, tal como na extensão de 1-3, tal como 1, 2, ou 3 grupos de ligação.

Meia vida *in vivo* funcional é i.a. dependente do peso molecular do conjugado, e o número de grupos de ligação necessário para fornecer meia vida *in vivo* funcional aumentada assim depende do peso molecular da unidade não-poli-peptídica em questão. Alguns de tais conjugados compreendem 1-6, por exemplo, 1-5, tal como 1-3, por exemplo 1, 2, ou 3 unidades não-poli-peptídicas tendo um MV de cerca de 2-40 kDa, tal como cerca de 2 kDa, cerca de 5 kDa, cerca de 12 kDa, cerca de 15 kDa, cerca de 20 kDa, cerca de 30 kDa, ou cerca de 40 kDa.

No conjugado da invenção, alguns, a maioria, ou substancialmente todos os grupos de ligação conjugáveis são ocupados pela unidade não-poli-peptídica.

O conjugado da invenção pode exibir uma ou mais das seguintes propriedades melhoradas:

Por exemplo, o conjugado pode exibir uma imunogenicidade reduzida quando comparado com o polipeptídeo não conjugado correspondente, por exemplo uma redução de pelo menos 10%, tal como uma redução de pelo menos 25%, tal como uma redução de pelo menos 50%, por exemplo uma redução de pelo menos 75% comparado com o polipeptídeo não conjugado.

Em outro aspecto o conjugado pode exibir uma reação reduzida ou nenhuma reação com anticorpos neutralizantes de pacientes tratados com interferon-alfa humano (tal como qualquer dos polipeptídeos definidos neste lugar como SEQ ID NO:320-SEQ ID NO:332, ou qualquer outro huIFN-alfa descrito neste lugar e/ou em Allen G. and Diaz M.O. (1996), *acima*) ou quando comparado com o polipeptídeo não conjugado correspondente, por exemplo uma redução de neutralização de pelo menos 10%, tal como pelo menos 25%, tal como de pelo menos 50%, por

exemplo, pelo menos 75%.

Em outro aspecto da invenção o conjugado pode exibir uma meia vida *in vivo* funcional aumentada e/ou uma meia vida no soro aumentada quando comparado com uma molécula de referência tal como um interferon-
5 alfa humano (por exemplo qualquer dos polipeptídeos definidos neste lugar como SEQ ID NO:320-332 ou qualquer outro huIFN-alfa descrito neste lugar e/ou em Allen G. and Diaz M.O. (1996), *acima*) ou um interferon-alfa conjugado de referência (por exemplo, um IFNalfa 2a humano conjugado ou um IFN-alfa 2b humano conjugado), ou quando comparado com o
10 polipeptídeo não conjugado correspondente. Conjugados preferidos particulares são tais conjugados onde a proporção entre a meia vida *in vivo* funcional (ou meia vida no soro) do dito conjugado e a meia vida *in vivo* funcional (ou meia vida no soro) da dita molécula de referência é pelo menos 1,25, tal como pelo menos 1,50, tal como pelo menos 1,75, tal como pelo menos 2, tal como pelo menos 3, tal como pelo menos 4, tal como pelo menos 5, tal como pelo menos 6, tal como pelo menos 7, tal como pelo menos 8.
15 Como mencionado acima, a meia vida é convenientemente determinada em um animal experimental, tal como rato ou macaco, e pode ser baseada em administração intravenosa ou subcutânea.

20 Em um aspecto adicional o conjugado pode exibir uma biodisponibilidade aumentada quando comparado com uma molécula de referência tal como um interferon-alfa humano (por exemplo qualquer dos polipeptídeos definidos neste lugar como SEQ ID NO:320-332, ou qualquer outro huIFN-alfa descrito neste lugar e/ou in Allen G. and Diaz M.O. (1996),
25 *acima*) ou um interferon-alfa conjugado de referência (por exemplo, um IFN-alfa 2a humano conjugado ou um IFNalfa 2b humano conjugado), ou o polipeptídeo não conjugado correspondente. Por exemplo, o conjugado pode exibir AUC_{SC} aumentado quando comparado com uma molécula de referência tal como um interferon-alfa humano ou polipeptídeo não conjugado

correspondente. Assim, conjugados exemplares são tais conjugados onde a proporção entre o AUC_{SC} do dito conjugado e o AUC_{SC} da dita molécula de referência é pelo menos 1,25, tal como pelo menos 1,50, tal como pelo menos 1,75, tal como pelo menos 2, tal como pelo menos 3, tal como pelo menos 4, tal como pelo menos 5 ou pelo menos 6, tal como pelo menos 7, tal como pelo menos 8, tal como pelo menos 9 ou pelo menos 10, tal como pelo menos 12, tal como pelo menos 14, por exemplo pelo menos 16, pelo menos 18 ou pelo menos 20 quando administrado subcutaneamente, em particular quando administrado subcutaneamente em um animal experimental tal como rato ou macaco. Analogamente, alguns conjugados da invenção são tais conjugados caracterizados pelo fato de que onde a proporção entre T_{max} para dito conjugado e T_{max} para dita molécula de referência, tal como um interferon-alfa humano ou polipeptídeo não conjugado correspondente, é pelo menos 1,2, tal como pelo menos 1,4, por exemplo pelo menos 1,6, tal como pelo menos 1,8, tal como pelo menos 2, por exemplo pelo menos 2,5, tal como pelo menos 3, tal como pelo menos 4, por exemplo pelo menos 5, tal como pelo menos 6, tal como pelo menos 7, por exemplo pelo menos 8, tal como pelo menos 9, tal como pelo menos 10, quando administrado subcutaneamente, em particular quando administrado subcutaneamente em um animal experimental tal como rato ou macaco.

Em algumas instâncias, a magnitude da atividade antiviral de um conjugado da invenção pode ser reduzida (por exemplo em pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 10%) ou aumentada (por exemplo em pelo menos cerca de 10%) ou é cerca de igual (por exemplo dentro de cerca de +/- 10% ou cerca de +/- 5%) àquela de um interferon-alfa humano (por exemplo qualquer dos polipeptídeos identificados neste lugar como SEQ ID NO:320-332, ou qualquer outro huIFN-alfa descrito neste lugar e/ou em Allen G. and Diaz M.O. (1996), *acima*), ou do polipeptídeo não conjugado correspondente. Em

algumas instâncias o grau de atividade antiviral quando comparado à atividade antiproliferativa de um conjugado da invenção pode variar, e assim maior, menor ou cerca de igual àquela de um interferon-alfa ou do polipeptídeo não conjugado correspondente.

- 5 *Conjugado da invenção onde unidade não-polipeptídica se liga a um resíduo de lisina ou à amina N-terminal*

Em um aspecto, a invenção se refere a um conjugado exibindo uma atividade de interferon-alfa e compreendendo pelo menos uma unidade não-polipeptídica conjugada com pelo menos um resíduo de lisina e/ou grupo
 10 amina N-terminal de um polipeptídeo interferon-alfa compreendendo uma sequência selecionada de SEQ ID NOs:1-319.

- Em outro aspecto, a invenção se refere a um conjugado exibindo uma atividade de interferon-alfa e compreendendo pelo menos uma unidade não-polipeptídica conjugada com pelo menos um resíduo de lisina
 15 e/ou grupo amina N-terminal de um polipeptídeo interferon-alfa compreendendo uma sequência que (a) difere em 1 a 16 posições de aminoácidos (tal como em 1-15 posições de aminoácidos, em 1-14 posições de aminoácidos, em 1-13 posições de aminoácidos, em 1-12 posições de aminoácidos, 1-11 posições de aminoácidos, em 1-10 posições de aminoácidos, em 1-9 posições de aminoácidos, em 1-8 posições de aminoácidos, em 1-7 posições de aminoácidos, em 1-6 posições de aminoácidos, em 1-5 posições de aminoácidos, em 1-4 posições de aminoácidos, em 1-3 posições de aminoácidos, ou em 1-2 posições de aminoácidos) de uma das SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:319. Alguns conjugados
 20 de acordo com este aspecto compreendem pelo menos um resíduo de lisina removido e/ou pelo menos um resíduo de histidina removido, e/ou pelo menos um resíduo de lisina introduzido.
 25

Unidades não-polipeptídicas contempladas para este aspecto da invenção incluem moléculas de polímeros, tal como qualquer molécula

mencionada na seção intitulada “Conjugação para uma molécula de polímero”, tal como PEG ou mPEG. A conjugação entre um polipeptídeo contendo lisina e a molécula de polímero pode ser atingida de qualquer maneira adequada, por exemplo como descrito na seção intitulada

5 “Conjugação para uma molécula de polímero”, por exemplo usando um método de uma etapa ou uma maneira etapa a etapa referida na dita seção. Um método exemplar para PEGuilar o polipeptídeo interferon-alfa é ligar covalentemente PEG a resíduos de lisina usando PEGs lisina-reativos. Diversos PEGs lisina-reativos altamente específicos (tal como, por exemplo,

10 succinimidil propionato (SPA), succinimidil butanoato (SBA), N-hidroxi succinimida (NHS), e aldeído (por exemplo ButirALD)) e PEGs lineares ou ramificados de diferentes tamanhos (por exemplo, 2-40 kDa, tal como 2 kDa, 5 kDa, 12 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 30 kDa, ou 40 kDa) estão disponíveis comercialmente, por exemplo de Nektar Therapeutics Inc., Huntsville, AL,

15 USA ou SunBio, Anyang City, South Korea.

Conjugado da invenção onde unidade não-poliipeptídica se liga a um resíduo de cisteína

Em um aspecto, a invenção se refere a um conjugado exibindo uma atividade de interferon-alfa e compreendendo pelo menos uma unidade

20 não-poliipeptídica conjugada com pelo menos um resíduo de cisteína de um polipeptídeo interferon-alfa compreendendo uma seqüência que (a) difere em 1 a 16 posições de aminoácidos (tal como em 1-15 posições de aminoácidos, em 1-14 posições de aminoácidos, em 1-13 posições de aminoácidos, em 1-12 posições de aminoácidos, em 1-11 posições de aminoácidos, em 1-10

25 posições de aminoácidos, em 1-9 posições de aminoácidos, em 1-8 posições de aminoácidos, em 1-7 posições de aminoácidos, em 1-6 posições de aminoácidos, em 1-5 posições de aminoácidos, em 1-4 posições de aminoácidos, em 1-3 posições de aminoácidos, ou em 1-2 posições de aminoácidos) de uma das SEQ ID NO:1-319. Alguns conjugados de acordo

com este aspecto compreendem pelo menos um resíduo de cisteína introduzido.

Em algumas instâncias, apenas um resíduo de cisteína único é introduzido a fim de evitar a formação de pontes dissulfeto entre dois ou mais
5 resíduos de cisteína introduzidos.

Em interferons-alfa, ligações dissulfeto são formadas entre cisteínas nas posições 1/99 e 29/139. A ligação dissulfeto 29/139 é essencial para atividade biológica, enquanto a ligação 1/99 pode ser reduzida sem afetar
10 significativamente atividade biológica (Beiharz, M.W. *et al.* (1986) J. Interferon Res. 6(6):677-685). Assim, em outro aspecto da invenção um de C1 ou C99 é removido, preferivelmente por substituição, por exemplo C1S ou C99S, por causa disso deixando o outro resíduo de cisteína disponível para conjugação com uma unidade não-poli-peptídica.

Unidades não-poli-peptídicas contempladas neste aspecto da
15 invenção incluem moléculas de polímeros, tal como qualquer das moléculas mencionadas na seção intitulada “Conjugação para uma molécula de polímero”, tal como PEG ou mPEG. A conjugação entre o polipeptídeo contendo cisteína e a molécula de polímero pode ser atingida de qualquer maneira adequada, por exemplo como descrito na seção intitulada
20 “Conjugação para uma molécula de polímero”, por exemplo usando um método de uma etapa ou uma maneira etapa a etapa referida na dita seção. Um método exemplar para PEGuilar o polipeptídeo interferon-alfa é ligar covalentemente PEG a resíduos de cisteína usando PEGs cisteína-reativos. Diversos PEGs cisteína-reativos altamente específicos com diferentes grupos
25 (por exemplo ortopiridil-dissulfeto (OPSS), maleimida (MAL) e vinilsulfona (VS)) e PEGs lineares ou ramificados de diferentes tamanhos (por exemplo, 2-40 kDa, tal como 2 kDa, 5 kDa, 12 kDa, 15 kDa, 20 kDa, 30 kDa, ou 40 kDa) estão disponíveis comercialmente, por exemplo de Nektar Therapeutics Inc., Huntsville, AL, USA ou SunBio, Anyang City, South Korea.

Unidade não-poliipeptídica do conjugado da invenção

Como indicado acima, a unidade não-poliipeptídica do conjugado da invenção é geralmente selecionada a partir do grupo consistindo de uma molécula de polímero, um composto lipofílico, uma unidade de açúcar (por exemplo, pelo meio de glicosilação-N *in vivo*) e um agente derivatizante orgânico. Todos estes agentes podem conferir propriedades desejáveis à parte poliipeptídica do conjugado, tal como reduzida imunogenicidade, meia vida *in vivo* funcional aumentada, meia vida no soro aumentada, biodisponibilidade aumentada e/ou AUC_{SC} aumentado. A parte poliipeptídica do conjugado é freqüentemente conjugada com apenas um tipo de unidade não-poliipeptídica, mas também pode ser conjugada com dois ou mais diferentes tipos de unidade não-poliipeptídica, por exemplo com uma molécula de polímero ou uma unidade de açúcar, etc. A conjugação com dois ou mais diferentes unidades não-poliipeptídicas pode ser feita simultaneamente ou seqüencialmente. A escolha da unidade/unidades não-poliipeptídica, depende especialmente do efeito desejado a ser atingido pela conjugação. Por exemplo, foram encontradas unidades de açúcar particularmente úteis para reduzir imunogenicidade, ao passo que moléculas de polímero tal como PEG são de uso particular para aumentar meia vida *in vivo* funcional e/ou meia vida no soro. Usar uma combinação de uma molécula de polímero e uma unidade de açúcar pode estimular a redução na imunogenicidade e o aumento na meia vida *in vivo* funcional e/ou meia vida no soro.

Nas seções seguintes “Conjugação com um composto lipofílico”, “Conjugação com uma molécula de polímero”, “Conjugação com uma unidade de açúcar”, e “Conjugação com um agente derivatizante orgânico” é descrita conjugação com tipos específicos de unidades não-poliipeptídicas.

Conjugação com um composto lipofílico

Para conjugação com um composto lipofílico os seguintes grupos de polipeptídeos podem funcionar como grupos de ligação: término N ou término C do polipeptídeo, os grupos hidroxil dos resíduos de aminoácidos Ser, Thr ou Tyr, o grupo ϵ -amino de Lys, o grupo SH de Cys, ou o grupo carboxila de Asp ou Glu. O polipeptídeo e o composto lipofílico podem ser conjugados um com outro ou diretamente ou pelo uso de um ligante. O composto lipofílico pode ser um composto natural tal como um ácido graxo saturado ou insaturado, um ácido graxo dicetona, um terpeno, uma prostaglandina, uma vitamina, um carotenóide ou esteróide, ou um composto sintético tal como um ácido de carbono, um álcool, uma amina e um ácido sulfônico com um ou mais alquil, aril, alquenil ou outros compostos insaturados múltiplos. A conjugação entre o polipeptídeo e o composto lipofílico, opcionalmente através de um ligante pode ser feita de acordo com métodos conhecidos na técnica, por exemplo como descrito por Bodansky in Peptide Synthesis, John Wiley, New York, 1976 e em WO 96/12505.

Conjugação com uma molécula de polímero

A molécula de polímero a ser ligada ao polipeptídeo pode ser qualquer molécula de polímero adequada, tal como um homo-polímero ou heteropolímero natural ou sintético, tipicamente com um peso molecular na extensão de cerca de 300-100.000 Da, tal como cerca de 1000-50.000 Da, por exemplo na extensão de cerca de 1000-40.000 Da. Mais particularmente, a molécula de polímero, tal como PEG, em particular mPEG, irá tipicamente ter um peso molecular de cerca de 2, 5, 10, 12, 15, 20, 30, 40 ou 50 kDa, em particular um peso molecular de cerca de 5 kDa, cerca de 10 kDa, cerca de 12 kDa, cerca de 15 kDa, cerca de 20 kDa, cerca de 30 kDa ou cerca de 40 kDa. A molécula PEG pode ser ramificada (por exemplo, mPEG2), ou pode ser não ramificada (isto é, linear).

Quando usado acerca de moléculas de polímero neste lugar, a palavra “cerca” indica uma média aproximada de peso molecular e reflete o

fato de que normalmente haverá uma certa distribuição de peso molecular em uma preparação de polímero dada.

Exemplos de homo-polímeros incluem um poliol (isto é, poli-OH), uma poliamina (isto é poli-NH₂) e um ácido policarboxílico (isto é poli-COOH). Um hetero-polímero é um polímero que compreende um ou mais grupos de acoplamento diferentes, tal como um grupo hidroxila e um grupo amina.

Exemplos de moléculas de polímero adequadas incluem moléculas de polímero selecionadas a partir do grupo consistindo de óxido de polialquilenoglicol (PAO), incluindo polialquilenoglicol (PAG), tal como polietilenoglicol (PEG) e polipropilenoglicol (PPG), PEGs ramificados (PEG2), polivinil álcool (PVA), policarboxilato, poli-(vinilpirolidona), polietileno-co-maleico ácido anidrido, polistereno-co-málico ácido anidrido, dextrana incluindo carboximetil-dextrana, ou qualquer outro biopolímero adequado para reduzir imunogenicidade e/ou aumentar meia vida *in vivo* funcional e/ou meia vida no soro. Geralmente, polímeros derivados de polialquilenoglicol são biocompatíveis, não tóxicos, não antigênicos, não imunogênicos, têm várias propriedades de solubilidade em água, e são facilmente excretados de organismos vivos.

PEG é a molécula de polímero preferida para ser usada, uma vez que tem somente poucos grupos reativos capazes de reticular comparado com por exemplo polissacarídeos tal como dextrana. Em particular, PEG monofuncional, por exemplo, monometoxipolietilenoglicol (mPEG), é de interesse uma vez que sua química de acoplamento é relativamente simples (somente um grupo reativo é disponível para conjugação com grupos de ligação no polipeptídeo). Conseqüentemente, o risco de reticulação é eliminado, e os conjugados de polipeptídeos resultantes são mais homogêneos e a reação de moléculas de polímero com o polipeptídeo é mais fácil de controlar.

Para efetuar ligação covalente da(s) molécula(s) de polímero ao polipeptídeo, os grupos hidroxila terminais da molécula de polímero devem ser fornecidos na forma ativada, isto é com grupos funcionais reativos (exemplos dos quais incluem grupos amino primários, hidrazida (HZ), tiol, succinato (SUC), succinimidil succinato (SS), succinimidil succinamida (SSA), succinimidil propionato (SPA), succinimidil butanoato (SBA), succinimidil carboximetilato (SCM), carbonato de benzotriazol (BTC), N-hidroxisuccinimida (NHS), aldeído, nitrofenilcarbonato (NPC), e tresilato (TRES)). Moléculas de polímero adequadamente ativadas estão disponíveis comercialmente, por exemplo de Nektar Therapeutics Inc., Huntsville, AL, USA; PolyMASC Pharmaceuticals plc, UK; ou SunBio, Anyang City, South Korea. Alternativamente, as moléculas de polímero podem ser ativadas por métodos convencionais conhecidos na técnica, por exemplo como descrito em WO 90/13540. Exemplos específicos de moléculas de polímero ativadas lineares ou ramificadas adequadas para uso na presente invenção são descritos em Nektar Therapeutics Inc. 2003 Catalog ("Nektar Molecule Engineering: Polyethylene Glycol and Derivatives for Advanced Pegylation, Catalog 2003"), incorporado pela referência neste lugar. Exemplos específicos de polímeros PEG ativados incluem os seguintes PEGs lineares: NHS-PEG, SPA-PEG, SSPA-PEG, SBA-PEG, SS-PEG, SSA-PEG, SC-PEG, SG-PEG, SCM-PEG, NOR-PEG, BTC-PEG, EPOX-PEG, NCO-PEG, NPC-PEG, CDI-PEG, ALD-PEG, TRES-PEG, VS-PEG, OPSS-PEG, IODO-PEG, e MAL-PEG, e PEGs ramificados, tal como PEG2-NHS, PEG2-MAL, e aqueles descritos em Patente Norte-Americana 5.932.462 e Patente Norte-Americana 5.643.575, ambos dos quais são incorporados neste lugar pela referência. Além disso, as seguintes publicações, incorporadas neste lugar pela referência, revelam moléculas de polímero úteis e/ou químicas de PEGuilação: Patente Norte-Americana 5.824.778, Patente Norte-Americana 5.476.653, WO 97/32607, Patente Européia 229.108, Patente Européia

402.378, Patente Norte-Americana 4.902.502, Patente Norte-Americana 5.281.698, Patente Norte-Americana 5.122.614, Patente Norte-Americana 5.219.564, WO 92/16555, WO 94/14758, WO 94/17039, WO 94/18247, WO 94/28024, WO 95/00162, WO 95/11924, WO 95/13090, WO 95/33490, WO 96/00080, WO 97/18832, WO 98/41562, WO 98/48837, WO 99/32134, WO 99/32139, WO 99/32140, WO 96/40791, WO 98/32466, WO 95/06058, Patente Européia 439 508, WO 97/03106, WO 96/21469, WO 95/13312, Patente Européia 921 131, Patente Norte-Americana 5.736.625, WO 98/05363, Patente Européia 809 996, Patente Norte-Americana 5.629.384, WO 96/41813, WO 96/07670, Patente Norte-Americana 5.473.034, Patente Norte-Americana 5.516.673, Patente Européia 605 963, Patente Norte-Americana 5.382.657, Patente Européia 510 356, Patente Européia 400 472, Patente Européia 183 503 e Patente Européia 154 316.

A conjugação do polipeptídeo e das moléculas de polímero ativadas é conduzida pelo uso de qualquer método convencional, por exemplo como descrito nas referências seguintes (que também descrevem métodos adequados para ativação de moléculas de polímero): Harris and Zalipsky, eds., Poly(ethylene glycol) Chemistry and Biological Applications, AZC, Washington; R.F. Taylor, (1991), "Protein immobilisation. Fundamental and applications", Marcel Dekker, N.Y.; S.S. Wong, (1992), "Chemistry of Protein Conjugation and Crosslinking", CRC Press, Boca Raton; G.T. Hermanson et al., (1993), "Immobilized Affinity Ligand Techniques", Academic Press, N.Y.

Para PEGuilação de resíduos de cisteína o polipeptídeo é normalmente tratado com um agente redutor, tal como ditioneitol (DDT) antes da PEGuilação. O agente redutor é subsequenteemente removido por qualquer método convencional, tal como por dessalinização. Conjugação de PEG com um resíduo de cisteína tipicamente acontece em um tampão adequado em pH 6-9 em temperaturas variando de 4 °C a 25 °C por períodos

de até cerca de 16 horas. Exemplos de polímeros PEG ativados para acoplamento com resíduos de cisteína incluem os seguintes PEGs lineares e ramificados: vinilsulfona-PEG (PEG-VS), tal como uma vinilsulfona-mPEG (mPEG-VS); ortopiridil-dissulfeto-PEG (PEG-OPSS), tal como um
 5 ortopiridil-dissulfeto-mPEG (mPEG-OPSS); e maleimida-PEG (PEG-MAL), tal como maleimida-mPEG (mPEG-MAL) e maleimida-mPEG2 ramificada (mPEG2-MAL).

Peguilação de lisinas freqüentemente emprega PEG-N-hidroxilsuccinimida (por exemplo, mPEG-NHS ou mPEG2-NHS), ou ésteres
 10 tal como PEG succinimidil propionato (por exemplo, mPEG-SPA) ou PEG succinimidil butanoato (por exemplo, mPEG-SBA). Um ou mais PEGs podem ser ligados a uma proteína dentro de 30 minutos em pH 8-9,5 a temperatura ambiente se quantidades equimolares de PEG e proteína são misturadas. Uma proporção molar de PEG para grupos amino de proteína de
 15 1-5 a 1 irão normalmente bastar. Crescente pH aumenta a taxa de reação, enquanto abaixar pH reduz a taxa de reação. Estes ésteres ativos altamente reativos podem ser acoplados em pH fisiológico, mas derivados menos reativos tipicamente requerem pH maior. Baixas temperaturas também podem ser empregadas se uma proteína lábil está sendo usada. Sob condições de
 20 baixa temperatura, um tempo de reação maior pode ser usado.

PEGuilação N-terminal é facilitada pela diferença entre os valores pKa do grupo α -amino do aminoácido N-terminal ($\sim 7,6$ a $8,0$) e do grupo ϵ -amino de lisina (~ 10). PEGuilação do grupo amino N-terminal freqüentemente emprega PEG-aldeídos (tal como mPEG-propionaldeído ou
 25 mPEG-butilaldeído), que são mais seletivos para aminas e assim são menos prováveis de reagir com o grupo imidazol de histidina; em adição, reagentes de PEG usados para conjugação da lisina (tal como mPEG-SPA, mPEG-SBA, ou mPEG-NHS) também podem ser usados para conjugação da amina N-terminal. Conjugação de um PEG-aldeído com grupo amino N-terminal

tipicamente acontece em um tampão adequado (tal como, acetato de sódio 100 mM ou tampão bifosfato de sódio 100 mM com 20 mM cianoborohidreto de sódio) em pH ~ 5,0 durante a noite a temperaturas variando de cerca de 4 °C a 25 °C. Métodos e químicas de PEGuilação N-terminal úteis também são descritos em Patente Norte-Americana 5.985.265 e Patente Norte-Americana 6.077.939, ambas incorporadas neste lugar pela referência.

Tipicamente, polímeros PEG lineares e mPEG irão ter um peso molecular de cerca de 5 kDa, cerca de 10 kDa, cerca de 12 kDa, cerca de 15 kDa, cerca de 20 kDa, ou cerca de 30 kDa. Polímeros PEG ramificados (PEG2 ou mPEG2) irão tipicamente ter um peso molecular de cerca de 10 kDa, cerca de 20 kDa, ou cerca de 40 kDa. Em algumas instâncias, os reagentes de PEG2 ramificados de maior peso molecular, tal como 20 kDa ou 40 kDa PEG2, incluindo por exemplo mPEG2-NHS para PEGuilação da lisina, mPEG2-MAL para PEGuilação da cisteína, ou mPEG2-aldeído para PEGuilação N-terminal (todos disponíveis a partir de Nektar Therapeutics Inc., Huntsville, AL), podem ser usados. A estrutura ramificada do composto PEG2 resulta em um volume molecular relativamente grande, de forma que menos moléculas ligadas (ou, uma molécula ligada) podem conceder as características desejadas da molécula PEGuilada.

A pessoa versada estará a par de que o método de ativação e/ou química da conjugação a serem usados depende do(s) grupo(s) de ligação do polipeptídeo interferon-alfa assim como dos grupos funcionais do polímero (por exemplo, sendo, amino, hidroxil, carboxil, aldeído ou sulfidril). A PEGuilação pode ser direcionada na direção da conjugação para todos os grupos de ligação disponíveis no polipeptídeo (isto é tais grupos de ligação que são expostos na superfície do polipeptídeo) ou pode ser direcionada para grupos de ligação específicos, por exemplo, resíduos de cisteína, resíduos de lisina, ou o grupo amino N-terminal. Além disso, a conjugação pode ser atingida em uma etapa ou de maneira etapa a etapa (por exemplo como

descrito em WO 99/55377).

Em algumas instâncias, a conjugação do polímero sob condições auxiliando reagir tantos grupos de ligação disponíveis do polipeptídeo quanto possíveis com moléculas de polímero. Isto é atingido por meios de um excesso molar adequado do polímero em relação ao polipeptídeo. Proporções molares típicas de moléculas de polímero ativadas para polipeptídeo são de até cerca de 1000-1, tal como de até cerca de 200-1 ou de até cerca de 100-1. Em alguns casos, a proporção pode ser de alguma forma inferior, entretanto, tal como de até cerca de 50-1, 10-1 ou 5-1. Também podem ser usadas proporções equimolares.

Também é contemplado de acordo com a invenção acoplar moléculas de polímero ao polipeptídeo através de um ligante. Ligantes adequados são bem conhecidos por pessoa versada. Um exemplo preferido é cloreto cianúrico (Abuchowski et al., (1977), J. Biol. Chem., 252, 3578-3581; Patente Norte-Americana 4.179.337; Shafer et al., (1986), J. Polym. Sci. Polym. Chem. D., 24, 375-378).

Subseqüente a conjugação moléculas de polímero ativadas residuais são bloqueadas de acordo com métodos conhecidos na técnica, por exemplo por adição de amins primárias à mistura de reação, e as moléculas de polímero inativadas resultantes removidas por um método adequado.

Acoplamento covalente *in vitro* de uma unidade de açúcar a resíduos de aminoácidos de interferon-alfa pode ser usado para modificar ou aumentar o número ou perfil dos açúcares substituintes. Dependendo do modo de acoplamento usado, o(s) carboidrato(s) pode(m) ser ligado(s) a a) arginina e histidina (Lundblad and Noyes, Chemical Reagents for Protein Modification, CRC Press Inc. Boca Raton, FI), b) grupos carboxila livres (por exemplo do resíduo de aminoácido C-terminal, asparagina ou glutamina), c) grupos sulfidril livres tal como aquele da cisteína, d) grupos hidroxila livres tal como aqueles de serina, treonina, tirosina ou hidroxiprolina, e) resíduos

aromáticos tal como aqueles de fenilalanina ou triptofano ou f) o grupo amida da glutamina. Estes resíduos de aminoácidos constituem exemplos de grupos de ligação para uma unidade de açúcar, que podem ser introduzidos e/ou removidos no polipeptídeo interferon-alfa. Métodos adequados de acoplamento *in vitro* são descritos em WO 87/05330 e em Aplin et al., CRC Crit Ver. Biochem., pp. 259-306, 1981. O acoplamento *in vitro* de unidades de açúcar ou PEG a proteína – e resíduos-Gln-peptídeo-ligado também pode ser realizado por transglutaminases (TGases), por exemplo como descrito por Sato et al., 1996 *Biochemistry* 35, 13072-12080 ou em EP 725145.

10 *Acoplando a uma unidade de açúcar*

A fim de atingir glicosilação *in vivo* de um polipeptídeo interferon-alfa que foi modificado pela introdução de um ou mais sítios de glicosilação, a seqüência de nucleotídeos codificando a parte polipeptídica do conjugado é inserida em um hospedeiro de expressão glicosilante eucariótico.

15 As células hospedeiras de expressão podem ser selecionadas de fungo (fungo filamentoso ou levedura), inseto, células de animais mamíferos, de células de plantas transgênicas ou de animais transgênicos. Além disso, a glicosilação pode ser atingida no corpo humano quando usando uma seqüência de nucleotídeos codificando a parte polipeptídica de um conjugado da invenção
20 ou um polipeptídeo da invenção em terapia gênica. Em um aspecto a célula hospedeira é uma célula de mamífero, tal como uma célula CHO, uma célula COS, uma célula BHK ou HEK, por exemplo HEK293, ou uma célula de inseto, tal como uma célula SF9, ou uma célula de levedura, por exemplo, *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris* ou qualquer outro hospedeiro
25 glicosilante adequado, por exemplo como descrito adicionalmente abaixo. Opcionalmente, unidades de açúcar ligadas ao polipeptídeo interferon- α por glicosilação *in vivo* são modificadas adicionalmente pelo uso de glicosiltransferases, por exemplo usando a tecnologia GlycoAdvance™ comercializado por Neose, Horsham, PA, USA. Por causa disso, é possível,

por exemplo aumentar a sialização do polipeptídeo interferon-alfa glicosilado seguindo expressão e glicosilação *in vivo* por células CHO.

Acoplando a um agente derivatizante orgânico

Modificação covalente do polipeptídeo interferon-alfa pode ser realizada reagindo grupo(s) de ligação do polipeptídeo com um agente derivatizante orgânico. Agentes derivatizantes e métodos adequados são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, resíduos de cisteinil são mais geralmente reagidos com α -haloacetatos (e aminas correspondentes), tal como ácido cloroacético ou cloroacetamida, para gerar derivados de carboximetil ou carboxiamidometil. Resíduos de cisteinil também são derivados por reação com bromotrifluoracetona, α -bromo- β -(4-imidozolil)ácido propiônico, cloroacetil fosfato, N-alquilmaleimidas, 3-nitro-2-piridil dissulfeto, metil 2-piridil dissulfeto, p-cloromercuribenzoato, 2-cloromercuri-4-nitrofenol, ou cloro-7-benzeno-2-oxa-1,3-diazol. Resíduos de histidil são derivados por reação com dietilpirocarbonato em pH 5,5-7,0 porque este agente é relativamente específico para a cadeia lateral de histidil. Para-bromofenacil brometo também é útil; a reação é preferivelmente realizada em cacodilato de sódio 0,1 M em pH 6,0. Resíduos de lisinil e amino terminais são reagidos com succínico ou outros ácidos carboxílicos anidridos. Derivatização com estes agentes tem o efeito de reverter a carga dos resíduos de lisinil. Outros reagentes adequados para derivatização de resíduos contendo α -amino incluem imidoésteres tal como metil picolinimidato; piridoxal fosfato; piridoxal; cloroborohidreto; ácido trinitrobenzenosulfônico; O-metilisouréia; 2,4-pentanodiona; e reação com glioxilato catalisada por transaminase. Resíduos de arginil são modificados por reação com um ou vários reagentes convencionais, entre eles fenilglioxal, 2,3-butanodiona, 1,2-ciclohexanodiona, e ninhidrina. Derivatização de resíduos de arginina requer que reação seja realizada em condições alcalinas por causa do alto pKa do grupo funcional guanidina. Além disso, estes reagentes podem reagir com os grupos de lisina

assim como com o grupo guanidino arginina. Grupos laterais de carboxila (aspartil ou glutamil ou resíduo de aminoácido C-terminal) são seletivamente modificados por reação com carbodiimidas ($R-N=C=N-R'$), onde R e R' são diferentes grupos alquil, tal como 1-ciclohexil-3-(2-morfolinil-4-etil) carbodiimida ou 1-etil-3-(4-azonia-4,4-dimetilpentil) carbodiimida. Além disso, resíduos de aspartil e glutamil são convertidos em resíduos de asparaginil e glutaminil por reação com íons de amônio.

Bloqueando um sítio funcional

Uma vez que conjugação de polímero excessiva pode levar a uma perda de atividade do polipeptídeo interferon- α ao qual o polímero é conjugado, pode ser vantajoso remover grupos de ligação localizados no sítio funcional ou bloquear o sítio funcional antes da conjugação. Estas últimas estratégias constituem aspectos adicionais da invenção (a primeira estratégia sendo exemplificada adicionalmente acima, por exemplo, por remoção de resíduos de lisina que podem estar localizados próximos a um sítio funcional). Mais especificamente, de acordo com a segunda estratégia a conjugação entre o polipeptídeo interferon-alfa e a unidade não-polipeptídica é conduzida sob condições onde o sítio funcional do polipeptídeo é bloqueado por uma molécula auxiliar capaz de se ligar ao sítio funcional do polipeptídeo. Preferivelmente, a molécula auxiliar é uma que reconhece especificamente um sítio funcional do polipeptídeo, tal como um receptor, em particular o receptor de interferon tipo 1. Alternativamente, a molécula auxiliar pode ser um anticorpo, em particular um anticorpo monoclonal reconhecendo o polipeptídeo interferon-alfa. Em particular, a molécula auxiliar pode ser um anticorpo monoclonal neutralizante.

Ao polipeptídeo é permitido interagir com a molécula auxiliar antes de efetuar conjugação. Isto assegura que o sítio funcional do polipeptídeo é isolado ou protegido e conseqüentemente indisponível para derivatização pela unidade não-polipeptídica tal como um polímero. Seguindo

sua eluição a partir da molécula auxiliar, o conjugado entre a unidade não-poliipeptídica e o poliipeptídeo pode ser recuperado com um sítio funcional pelo menos parcialmente preservado.

A conjugação subsequente do poliipeptídeo tendo um sítio funcional bloqueado com um polímero, um composto lipofílico, um agente derivatizante orgânico ou qualquer outro composto é conduzida da maneira normal, por exemplo, como descrito nas seções acima intituladas “*Conjugação com....*”.

Independente da natureza da molécula auxiliar a ser usada para isolar o sítio funcional do poliipeptídeo da conjugação, é desejável que a molécula auxiliar seja livre de ou compreenda apenas poucos grupos de ligação para a unidade não-poliipeptídica de escolha em partes da molécula onde a conjugação com tais grupos iria obstruir a dessorção do poliipeptídeo conjugado a partir da molécula auxiliar. Por meio disto, conjugação seletiva com grupos de ligação presentes em partes não isoladas do poliipeptídeo podem ser obtidas e é possível reusar a molécula auxiliar para ciclos repetidos de conjugação. Por exemplo, se a unidade não-poliipeptídica é uma molécula de polímero tal como PEG, que tem o grupo amino epsilon de uma lisina ou um resíduo de aminoácido N-terminal como um grupo de ligação, é desejável que molécula auxiliar esteja totalmente livre de grupos amino epsilon conjugáveis, preferivelmente livres de quaisquer grupos amino epsilon. Por conseguinte, em algumas instâncias a molécula auxiliar é uma proteína ou peptídeo capaz de se ligar ao sítio funcional do poliipeptídeo, cuja proteína ou peptídeo é livre de quaisquer grupos de ligação conjugáveis com a unidade não-poliipeptídica de escolha.

Em um aspecto adicional a molécula auxiliar primeiro é ligada covalentemente a uma fase sólida tal como materiais de empacotamento de coluna, por exemplo Sephadex ou microesferas de agarose, ou uma superfície, por exemplo reator. Subseqüentemente, o poliipeptídeo é carregado no

material da coluna carregando a molécula auxiliar e conjugação é realizada de acordo com métodos conhecidos na técnica, por exemplo, como descrito nas seções acima intituladas “*Conjugação com....*”. Este procedimento permite que o conjugado do polipeptídeo seja separado da molécula auxiliar por eluição. O conjugado do polipeptídeo é eluído por técnicas convencionais sob condições físicoquímicas que não levam a uma degradação substantiva do conjugado do polipeptídeo. A fase fluida contendo o conjugado do polipeptídeo é separada da fase sólida à qual a molécula auxiliar permanece covalentemente ligada. A separação pode ser atingida de outras maneiras: Por exemplo, a molécula auxiliar pode ser derivada com uma segunda molécula (por exemplo biotina) que pode ser reconhecida por um ligante específico (por exemplo estreptavidina). O ligante específico pode ser ligado a uma fase sólida por causa disso permitindo a separação do conjugado do polipeptídeo do complexo de molécula auxiliar-segunda molécula através da passagem sobre uma coluna segundo ajudante-fase sólida que irá reter, a partir de subsequente eluição, o complexo de molécula auxiliar-segunda molécula, mas não o conjugado do polipeptídeo. O conjugado do polipeptídeo pode ser liberado da molécula auxiliar de qualquer modo apropriado. De-proteção pode ser atingida fornecendo condições nas quais a molécula auxiliar se dissocia do sítio funcional do interferon- α ao qual estava ligada. Por exemplo, um complexo entre um anticorpo ao qual um polímero é conjugado e um anticorpo anti-idiotípico pode ser dissociado ajustando o pH para um pH ácido ou alcalino.

Conjugação de um polipeptídeo interferon-alfa etiquetado

Em outro aspecto o polipeptídeo interferon-alfa é expresso como uma proteína de fusão com uma etiqueta, isto é uma seqüência de aminoácidos ou peptídeo constituído de tipicamente 1-30, tal como 1-20 ou 1-15 ou 1-10 ou 1-5 resíduos de aminoácidos, por exemplo adicionados ao término N ou ao término C do polipeptídeo. Além de permitir purificação

rápida e fácil, a etiqueta é uma ferramenta conveniente para atingir conjugação entre o polipeptídeo etiquetado e a unidade não-polipeptídica. Em particular, a etiqueta pode ser usada para atingir conjugação em placas de microtítulo ou outros carreadores, tal como microesferas paramagnéticas, às
 5 quais o polipeptídeo etiquetado pode ser imobilizado através da etiqueta. A conjugação para o polipeptídeo etiquetado em placas de microtítulo tem a vantagem de que o polipeptídeo etiquetado pode ser imobilizado nos placas de microtítulo diretamente do caldo de cultura (em princípio sem qualquer purificação) e sujeito à conjugação. Por causa disso, o número total de etapas
 10 do processo (da expressão para conjugação) pode ser reduzido. Além disso, a etiqueta pode funcionar como uma molécula espaçadora assegurando uma acessibilidade melhorada para imobilizar polipeptídeo a ser conjugado. A conjugação usando um polipeptídeo etiquetado pode ser com qualquer das unidades não-polipeptídicas descritas neste lugar, por exemplo, com uma
 15 molécula de polímero tal como PEG.

A identidade da etiqueta específica a ser usada não é crítica com tanto que a etiqueta seja capaz de ser expressa com o polipeptídeo e seja capaz de ser imobilizada em uma superfície adequada ou material carreador. Diversas etiquetas adequadas estão disponíveis comercialmente, por exemplo
 20 a partir de Unizyme Laboratories, Denmark. Anticorpos contra tais etiquetas estão disponíveis comercialmente, por exemplo a partir de ADI, Aves Lab and Research Diagnostics.

POLINUCLEOTÍDEOS DA INVENÇÃO

A invenção fornece ácidos nucleicos isolados ou
 25 recombinantes (também referidos neste lugar como polinucleotídeos), coletivamente referidos como “ácidos nucleicos (ou polinucleotídeos) da invenção”, que codificam polipeptídeos da invenção. Os polinucleotídeos da invenção são úteis em uma variedade de aplicações. Como discutido acima, os polinucleotídeos são úteis para produzir polipeptídeos da invenção. Em

adição, polinucleotídeos da invenção podem ser incorporados em vetores de expressão úteis para terapia gênica, vacinação de DNA, e imunoterapia, como descrito em mais detalhe abaixo.

Em um aspecto, a invenção fornece polinucleotídeos isolados ou recombinantes que compreendem cada uma seqüência de ácidos nucleicos que codifica um polipeptídeo compreendendo uma seqüência de aminoácidos selecionada a partir de SEQ ID NO:1- SEQ ID NO:319; ou, uma seqüência complementar de ácidos nucleicos desta.

A invenção também fornece polinucleotídeos isolados ou recombinantes que compreendem cada uma seqüência de ácidos nucleicos que codifica um polipeptídeo compreendendo uma seqüência de aminoácidos que (a) difere em 0 a 16 posições de aminoácidos (tal como in 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, ou 16 posições de aminoácidos, por exemplo, em 0-15 posições de aminoácidos, em 0-14 posições de aminoácidos, em 0-13 posições de aminoácidos, em 0-12 posições de aminoácidos, 0-11 posições de aminoácidos, em 0-10 posições de aminoácidos, em 0-9 posições de aminoácidos, em 0-8 posições de aminoácidos, em 0-7 posições de aminoácidos, em 0-6 posições de aminoácidos, em 0-5 posições de aminoácidos, em 0-4 posições de aminoácidos, em 0-3 posições de aminoácidos, em 0-2 posições de aminoácidos ou em 0-1 posições de aminoácidos) de uma das SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:319, ou, uma seqüência de ácidos nucleicos complementar destes. Alguns polipeptídeos codificados por polinucleotídeos da invenção compreendem adicionalmente um ou mais aminoácido(s) adicional(adicionais), tal como uma metionina adicionada ao término N. Em algumas instâncias o polipeptídeo codificado exibe uma atividade de interferon-alfa.

A invenção também fornece polinucleotídeos isolados ou recombinantes que compreendem cada uma seqüência de ácidos nucleicos que codifica um polipeptídeo compreendendo uma seqüência de aminoácidos

tendo pelo menos 90% de identidade de seqüência (por exemplo, pelo menos cerca de 91%, pelo menos cerca de 92%, pelo menos cerca de 93%, pelo menos cerca de 94%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 96%, pelo menos cerca de 97%, pelo menos cerca de 98%, ou pelo menos cerca de 99% de identidade de seqüência de aminoácidos) com qualquer uma das SEQ ID NOs:1-319, ou, uma seqüência complementar de ácidos nucleicos desta. Alguns polipeptídeos codificados por polinucleotídeos da invenção compreendem adicionalmente um ou mais aminoácido(s) adicional(adicionais), tal como uma metionina adicionada ao término N. Em algumas instâncias o polipeptídeo codificado exibe uma atividade de interferon-alfa.

Aspectos Adicionais

Qualquer dos polinucleotídeos da invenção (o que inclui aqueles descritos acima) pode codificar uma proteína de fusão compreendendo pelo menos uma seqüência de aminoácidos adicional, tal como, por exemplo, uma seqüência de secreção/localização, uma seqüência útil para solubilização ou imobilização (por exemplo para apresentação em superfície da célula) do polipeptídeo, uma seqüência útil para detecção e/ou purificação do polipeptídeo (por exemplo uma subsequência de purificação do polipeptídeo, tal como uma etiqueta do epítopo, uma seqüência de poliistidina, e semelhantes), ou uma seqüência útil para estabilizar ou estender a meia vida in vivo da proteína (tal como uma fusão de Ig ou uma fusão de albumina).

Em outro aspecto, a invenção fornece células compreendendo um ou mais dos polinucleotídeos da invenção. Tais células podem expressar um ou mais polipeptídeos codificados pelos polinucleotídeos da invenção.

A invenção também fornece vetores compreendendo quaisquer dos polinucleotídeos da invenção. Tais vetores podem compreender um plasmídeo, um cosmídeo, um fago, um vírus, ou um fragmento de vírus. Tais

vetores podem compreender um vetor de expressão, e se desejado, o ácido nucleico é operavelmente ligado a um promotor, incluindo aqueles discutidos neste lugar e abaixo. Além disso, em outro aspecto, a invenção fornece composições compreendendo um excipiente ou carreador e pelo menos um de quaisquer dos polinucleotídeos da invenção, ou vetores, células, ou hospedeiros compreendendo tais ácidos nucleicos. Tal composição pode ser composições farmacêuticas, e o excipiente ou carreador pode ser um excipiente ou carreador farmacêuticamente aceitável.

A invenção também inclui composições compreendendo dois ou mais ácidos nucleicos da invenção, ou fragmentos destes (por exemplo como substratos para recombinação). A composição pode compreender uma biblioteca de ácidos nucleicos recombinantes, onde a biblioteca contém pelo menos 2, pelo menos 3, pelo menos 5, pelo menos 10, pelo menos 20, pelo menos 50, ou pelo menos 100 ou mais dos ácidos nucleicos descritos acima. Os ácidos nucleicos são opcionalmente clonados dentro de vetores de expressão, fornecendo bibliotecas de expressão.

Os polinucleotídeos da invenção e fragmentos destes, assim como vetores compreendendo tais polinucleotídeos, podem ser empregados para uso terapêutico ou profilático em combinação com um carreador adequado, tal como um carreador farmacêutico. Tais composições compreendem quantidade terapeuticamente efetiva e/ou profilaticamente do composto, e um carreador ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Tal carreador ou excipiente inclui, mas não é limitado a, salina, salina tamponada, dextrose, água, glicerol, etanol, e combinações destes. A formulação deve se adequar ao modo de administração. Métodos de administrar ácidos nucleicos, polipeptídeos, e proteínas são bem conhecidos na técnica, e são adicionalmente discutidos abaixo.

A invenção também inclui composições produzidas digerindo um ou mais de quaisquer dos ácidos nucleicos da invenção com uma

endonuclease de restrição, uma RNAase, ou uma DNAase (por exemplo como é realizado em certos dos formatos recombinantes observados acima); e composições produzidas fragmentando ou compartilhando um ou mais ácidos nucleicos da invenção por meios mecânicos (por exemplo sonicação, turbilhonamento, e semelhantes), que também podem ser usados para fornecer substratos para recombinação nos métodos descritos neste lugar. A invenção também fornece composições produzidas clivando pelo menos um de quaisquer dos ácidos nucleicos da invenção. A clivagem pode compreender clivagem mecânica, química ou enzimática, e a clivagem enzimática pode compreender clivagem com uma endonuclease de restrição, uma RNAase, ou uma DNAase.

Também são incluídas na invenção composições produzidas por um processo compreendendo incubar um ou mais dos ácidos nucleicos fragmentados da invenção na presença de ribonucleotídeo ou desoxiribonucleotídeo trifosfatos e uma polimerase de ácido nucleico. Esta composição resultante forma uma mistura recombinante para muitos dos formatos recombinantes observados acima. A polimerase de ácido nucleico pode ser uma RNA polimerase, uma DNA polimerase, ou uma DNA polimerase dirigida por RNA (por exemplo uma “transcriptase reversa”); a polimerase pode ser, por exemplo, uma DNA termostável polimerase (por exemplo, VENT, TAQ, ou semelhantes).

Similarmente, composições compreendendo conjuntos de oligonucleotídeos correspondendo a mais do que um ácido nucleico da invenção são úteis como substratos para recombinação e são uma característica da invenção. Para conveniência, estas misturas fragmentadas, compartilhadas, ou oligonucleotídeo sintetizadas são referidas como conjuntos de ácidos nucleicos fragmentados.

A invenção também fornece um ácido nucleico isolado ou recombinante codificando um polipeptídeo que exibe uma atividade de

interferon-alfa, produzido por mutação ou recombinação de pelo menos um ácido nucleico da invenção.

Fazendo Polinucleotídeos

Polinucleotídeos, oligonucleotídeos, e fragmentos de ácido nucleico da invenção põem ser preparados por métodos fase-sólida padrão, de acordo com métodos sintéticos conhecidos. Tipicamente, fragmentos de até cerca de 100 bases são sintetizados individualmente, e então reunidos (por exemplo, por métodos de ligação enzimáticos ou químicos, ou métodos de recombinação mediados por polimerase) para formar essencialmente qualquer sequência contínua desejada. Por exemplo, os polinucleotídeos e oligonucleotídeos da invenção podem ser preparados por síntese química usando, por exemplo, método de fosforamidita clássico descrito por, por exemplo, Beaucage et al. (1981) Tetrahedron Letters 22:1859-69, ou o método descrito por Matthes et al. (1984) EMBO J 3:801-05, por exemplo, como é tipicamente praticado em métodos sintéticos automatizados. De acordo com o método de fosforamidita, oligonucleotídeos são sintetizados, por exemplo, em um sintetizador de DNA automático, purificados, normalizados, ligados e clonados dentro de vetores apropriados.

Em adição, essencialmente qualquer polinucleotídeo pode ser encomendado a partir de qualquer de uma variedade de fontes comerciais, tal como Operon Biotechnologies Inc. (Huntsville, AL) e muitas outras. Similarmente, peptídeos e anticorpos podem ser encomendados costumeiramente de qualquer de uma variedade de fontes, tal como AnaSpec, Inc. (San Jose, CA).

Certos polinucleotídeos da invenção também podem ser obtidos triando bibliotecas de cDNA (por exemplo, bibliotecas geradas recombinando ácidos nucleicos homólogos como em métodos típicos de recombinação de sequência recursiva) usando sondas de oligonucleotídeos que podem hibridizar com ou amplificar por PCR polinucleotídeos que

codificam polipeptídeos interferon-alfa e fragmentos daqueles polipeptídeos. Procedimentos para triar e isolar clones de cDNA são bem conhecidos por aqueles de verso na técnica. Tais técnicas são descritas em, por exemplo, Berger and Kimmel, *Guide to Molecular Cloning Techniques*, Methos in Enzymol. Vol. 152, Acad. Press, Inc., San Diego, CA ("Berger"); Sambrook, *acima*, e *Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel, *acima*. Alguns polinucleotídeos da invenção podem ser obtidos alterando uma seqüência naturalmente ocorrente, por exemplo, por mutagênese, recombinação de seqüência recursiva (por exemplo, embaralhamento), ou recombinação de oligonucleotídeo. Em outros casos, tais polinucleotídeos podem ser feitos em ambiente virtual ou através de métodos de recombinação de oligonucleotídeo como descrito nas referências citadas neste lugar.

Como descrito em mais detalhe neste lugar, os polinucleotídeos da invenção incluem polinucleotídeos que codificam polipeptídeos da invenção, seqüências de polinucleotídeos complementares a estas seqüências de polinucleotídeos, e polinucleotídeos que hibridizam sob pelo menos condições estridentes a seqüências definidas neste lugar. Uma seqüência de codificação se refere a uma seqüência de polinucleotídeos codificando um polipeptídeo particular ou domínio, região, ou fragmento do dito polipeptídeo. Uma seqüência de codificação pode codificar (codificar para) um polipeptídeo da invenção exibindo uma atividade de interferon-alfa como descrito acima. Os polinucleotídeos da invenção podem ser na forma de RNA ou na forma de DNA, e incluem mRNA, cRNA, RNA sintético e DNA, e cDNA. Os polinucleotídeos podem ser de dupla fita ou de fita simples, e se de fita simples, pode ser fita de codificação ou fita não codificante (anti-senso, complementar). Os polinucleotídeos da invenção incluem a seqüência de codificação de um polipeptídeo da invenção (i) em isolamento, (ii) em combinação com uma ou mais seqüências de codificação adicionais, de forma a codificar, por exemplo, uma proteína de fusão, uma pré-proteína, uma

prepo-proteína, ou semelhantes, (iii) em combinação com seqüências não codificantes, tal como íntrons, elementos de controle, tal como um promotor (por exemplo, promotor naturalmente ocorrente ou recombinante ou embaralhado), um elemento de terminação, ou regiões não traduzidas 5' e/ou 3' efetivas para expressão da seqüência de codificação em um hospedeiro adequado, e/ou (iv) em um vetor, célula, ou ambiente hospedeiro no qual a seqüência de codificação é um gene heterólogo.

Polinucleotídeos da invenção também podem ser encontrados em combinação com formulações composicionais típicas de ácidos nucleicos, incluindo na presença de carreadores, tampões, adjuvantes, excipientes, e semelhantes, como são conhecidos por aqueles de ordinário verso na técnica. Fragmentos de polinucleotídeos compreendem tipicamente pelo menos cerca de 200 bases de nucleotídeos, tal como pelo menos cerca de 250, 300, 350, 400, 450, 460, 470, ou mais bases. Os fragmentos de nucleotídeos de polinucleotídeos da invenção podem hibridizar sob condições altamente estridentes para uma seqüência de polinucleotídeos descrita neste lugar e/ou seqüências de aminoácidos codificadas tendo pelo menos uma das propriedades de polipeptídeos da invenção descritas neste lugar.

Seqüências de Codificação Modificadas

Como será entendido por aqueles de ordinário verso na técnica, pode ser vantajoso modificar uma seqüência de codificação para estimular sua expressão em um hospedeiro particular. O código genético é redundante com 64 códons possíveis, mas a maioria dos organismos usa preferivelmente um subconjunto destes códons. Os códons que são utilizados mais freqüentemente em uma espécie são considerados códons ótimos, e aqueles não utilizados muito freqüentemente são classificados como raros ou códons de baixa utilização (veja, por exemplo, Zhang, S. P. et al. (1991) *Gene* 105:61-72). Códons podem ser substituídos para refletir a utilização de códon preferida do hospedeiro, um processo algumas vezes chamado "otimização de

códon” ou “controlando tendência de códon de espécie.”

Seqüências de codificação modificadas contendo códons preferidos por um hospedeiro procariótico ou eucariótico particular (veja, por exemplo, Murray, E. et al. (1989) *Nuc Acids Res* 17:477-508; Griswold et al., (2003) *Protein Expr. Purif.* 27 (1):134-42) podem ser preparadas, por exemplo, para aumentar a taxa de tradução ou produzir transcritos de RNA recombinantes tendo propriedades desejáveis, tal como uma meia vida maior, quando comparado com transcritos produzidos a partir de uma seqüência não otimizada. Códon de término de tradução também podem ser modificados para refletir preferência do hospedeiro. Por exemplo, códons terminadores preferidos para *S. cerevisiae* e mamíferos são UAA e UGA respectivamente. O códon terminador preferido para plantas monocotiledôneas é UGA, ao passo que insetos e *E. coli* preferem usar UAA como o códon terminador (Dalphin, M.E. et al. (1996) *Nucl. Acids Res.* 24:216-218).

As seqüências de polinucleotídeos da presente invenção podem ser manipuladas a fim de alterar uma seqüência de codificação da invenção por uma variedade de razões, incluindo mas não limitado a, alterações que modificam a clonagem, processamento e/ou expressão do produto do gene. Por exemplo, alterações podem ser introduzidas usando técnicas que são bem conhecidas na técnica, por exemplo, mutagênese sítio-direcionada, para inserir novos sítios de restrição, para alterar padrões de glicosilação, para introduzir ou remover grupos de ligação (por exemplo para peguilação ou outra conjugação), para mudar preferência de códon, para introduzir sítios de corte, etc.

Variações Silenciosas

Por causa da degenerescência do código genético, um grande número de ácidos nucleicos funcionalmente idênticos codifica qualquer polipeptídeo dado. Por exemplo, inspeção da tabela de códon abaixo (Tabela 5) mostra que códons AGA, AGG, CGA, CGC, CGG e CGU todos codificam

o aminoácido arginina. Assim, em qualquer posição em uma sequência de ácidos nucleicos onde uma arginina é especificada por um códon, o códon pode ser alterado para qualquer dos códons correspondentes descritos acima sem alterar o polipeptídeo codificado. Tais variações de ácido nucleico são

5 “variações silenciosas”. É para ser entendido que U em uma sequência de RNA corresponde a T em uma sequência de DNA.

Tabela 3 Tabela de Códon

Aminoácido			Códon (s)					
Alanina	Ala	A	GCA	GCC	GCG	GCU		
Cisteína	Cys	C	UGC	UGU				
Ácido aspártico	Asp	D	GAC	GAU				
Ácido glutâmico	Glu	E	GAA	GAG				
Fenilalanina	Phe	F	UUC	UUU				
Glicina	Gly	G	GGA	GGC	GGG	GGU		
Histidina	His	H	CAC	CAU				
Isoleucina	Ile	I	AUA	AUC	AUU			
Lisina	Lys	K	AAA	AAG				
Leucina	Leu	L	UUA	UUG	CUA	CUC	CUG	CUU
Metionina	Met	M	AUG					
Asparagina	Asn	N	AAC	AAU				
Prolina	Pro	P	CCA	CCC	CCG	CCU		
Glutamina	Gln	Q	CAA	CAG				
Arginina	Arg	R	AGA	AGG	CGA	CGC	CGG	CGU
Serina	Ser	S	AGC	AGU	UCA	UCC	UCG	UCU
Treonina	Thr	T	ACA	ACC	ACG	ACU		
Valina	Val	V	GUA	GUC	GUG	GUU		
Triptofano	Trp	W	UGG					
Tirosina	Tyr	Y	UAC	UAU				

Será então perceptível para aqueles versados na técnica que devido à degenerescência do código genético, podem ser produzidas diversas seqüências de ácidos nucleicos codificando polipeptídeos da invenção, algumas das quais levam identidade de seqüência mínima com as seqüências de ácidos nucleicos explicitamente descritas neste lugar. Alguém de ordinário verso na técnica irá reconhecer que cada códon em um ácido nucleico (exceto AUG e UGC, que são ordinariamente os únicos códons para metionina e triptofano, respectivamente) pode ser modificado por técnicas padrão para codificar um polipeptídeo idêntico funcionalmente. Por conseguinte, cada variação silenciosa de um ácido nucleico que codifica um polipeptídeo é implícita em qualquer seqüência descrita. A invenção também fornece cada e

toda variação possível de uma sequência de ácidos nucleicos codificando um polipeptídeo da invenção que pode ser feita selecionando combinações baseado em possíveis escolhas de códons. Estas combinações são feitas em conformidade com o código genético (por exemplo como exposto na Tabela 5) triplete padrão (códon), quando aplicadas na sequência de ácidos nucleicos codificando um polipeptídeo da invenção. Todas tais variações de todo ácido nucleico neste lugar são especificamente fornecidas e descritas por consideração a sequência em combinação com o código genético. Alguém de verso é plenamente capaz de gerar qualquer substituição silenciosa das sequências listadas neste lugar.

Usando Polinucleotídeos

Os polinucleotídeos da invenção têm uma variedade de usos em, por exemplo, produção recombinante (isto é, expressão) dos polipeptídeos da invenção tipicamente através da expressão de um plasmídeo vetor de expressão compreendendo uma sequência codificando o polipeptídeo ou fragmento deste; como terapêuticos, como profiláticos; como ferramentas de diagnóstico; como imunogenes; como adjuvantes; como sondas de diagnóstico para a presença de ácidos nucleicos complementares ou parcialmente complementares (incluindo para detecção de um ácido nucleico de interferon-alfa tipo selvagem), como substratos para reações adicionais, por exemplo, reações de recombinação de sequência recursiva ou reações de mutação para produzir variantes novas e/ou melhoradas, e semelhantes.

Vetores, Promotores e Sistemas de Expressão

A presente invenção também inclui construtos recombinantes compreendendo uma ou mais sequências de ácidos nucleicos como amplamente descrito acima. Os construtos compreendem um vetor, tal como, um plasmídeo, um cosmídeo, um fago, um vírus, um cromossomo bacteriano artificial (BAC), um cromossomo de levedura artificial (YAC), e semelhantes, onde a sequência de ácido nucleico da invenção foi inserida, em uma

orientação direta ou reversa. Em algumas instâncias, o construto compreende adicionalmente seqüências reguladoras, incluindo, por exemplo, um promotor, operavelmente ligado à seqüência de ácido nucleico. Grande número de vetores e promotores adequados é conhecido por aqueles de verso
 5 na técnica e é disponível comercialmente.

Textos gerais que descrevem técnicas biológicas moleculares úteis neste lugar, incluindo o uso de vetores, promotores e muitos outros tópicos relevantes, incluem Berger, *acima*; Sambrook (1989); *acima*, e Ausubel, *acima*. Exemplos de técnicas suficientes para direcionar pessoas de
 10 verso, através de métodos de amplificação *in vitro*, incluindo a reação de cadeia de polimerase (PCR), a reação de cadeia de ligase (RCR), amplificação Q β – replicase e outras técnicas mediadas por RNA polimerase (por exemplo, NASBA), por exemplo, para a produção de ácidos nucleicos homólogos da invenção são encontrados em Berger, Sambrook e Ausubel, todos *acima*,
 15 assim como Mullis et al. (1987) Patente Norte-Americana No. 4.683.202; PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications (Innis et al., eds) Academic Press Inc. San Diego, CA (1990) (“Innis”); Arnheim & Levinson (October 1, 1990) C&EN 36-47; The Journal of NIH Research (1991) 3: 81-94; (Kwoh et al. (1989) Proc Natl Acad Sci USA 86: 1173-1177; Guatelli et
 20 al. (1990) Proc Natl Acad Sci USA 87: 1874-1878; Lomeli et al. (1989) J Clin Chem 35: 1826-1831; Landegren et al. (1988) Science 241: 1077-1080; Van Brunt (1990) Biotechnology 8: 291-294; Wu and Wallace (1989) Gene 4: 560-569; Barringer et al. (1990) Gene 89: 117-122, e Sooknanan and Malek (1995) Biotechnology 13: 563-564. Métodos melhorados de clonagem *in vitro*
 25 de ácidos nucleicos amplificados são descritos em Wallace et al., Patente Norte-Americana No. 5.426.039. Métodos melhorados de amplificação de ácidos nucleicos grandes por PCR estão resumidos em Cheng et al. (1994) Nature 369: 684-685 e nas referências aí dentro, nos quais PCR amplicons de até 40 quilobases são gerados. Alguém de verso irá perceber que

essencialmente qualquer RNA pode ser convertido em um DNA de dupla fita adequado para digestão de restrição, expansão por PCR e seqüenciamento usando transcriptase e polimerase reversa. Veja Ausubel, Sambrook e Berger, todos *acima*.

5 A presente invenção também fornece células hospedeiras que são transduzidas com vetores da invenção, e a produção de polipeptídeo da invenção por técnicas recombinantes. Células hospedeiras são geneticamente manipuladas (por exemplo, transduzidas, transformadas ou transfectadas) com os vetores desta invenção, que podem ser, por exemplo, um vetor de
10 clonagem ou um vetor de expressão. O vetor pode ser, por exemplo, na forma de um plasmídeo, uma partícula viral, um fago etc. As células hospedeiras manipuladas podem ser cultivadas com meios nutritivos convencionais modificados como apropriado para ativar promotores, selecionar transformantes ou amplificar genes. As condições de cultura, como
15 temperatura, pH, e semelhantes, são aquelas previamente utilizadas com a célula hospedeira selecionada para expressão, e será perceptível para aqueles versados na técnica e nas referências citadas neste lugar, incluindo, por exemplo, Freshney (1994) *Culture of Animal Cells, a Manual of Basic Technique*, third edition, Wiley-Liss, New York, e nas referências aí citadas.

20 Os polipeptídeos da invenção também podem ser produzidos em células não-animais, como vegetais, leveduras, fungos, bactérias e semelhantes. Em adição a Sambrook, Berger e Ausubel, detalhes em relação à cultura de células são encontrados em, por exemplo, Payne et al. (1992) *Plant Cell and Tissue Culture in Liquid Systems* John Wiley & Sons, Inc. New
25 York, NY; Gamborg and Phillips (eds.) (1995) *Plant Cell, Tissue and Organ Culture; Fundamental Methods* Springer Lab Manual, Springer-Verlag (Berlin Heidelberg NY); Atlas & Parks (eds.) *The Handbook of Microbiological Media* (1993) CRC Press, Boca Raton, FL.

Os polinucleotídeos da presente invenção e fragmentos destes

podem ser incluídos em qualquer uma de uma variedade de vetores de expressão para expressar um polipeptídeo. Tais vetores incluem seqüências de DNA cromossômico, não-cromossômico e sintético, por exemplo, derivados de SV40, plasmídeos bacterianos, DNA de fago, baculovírus, plasmídeos de leveduras, vetores derivados da combinação de plasmídeos e DNA de fago, DNA viral tal como vaccinia, adenovírus, vírus da sífilis de galinha, pseudorraiva, vírus adeno-associados, retrovírus e muitos outros. Pode ser usado qualquer vetor que transduza material genético em uma célula, e, se replicação for desejada, que é replicável e viável no hospedeiro relevante.

A seqüência de ácidos nucleicos no vetor de expressão está operavelmente ligada à seqüência de controle de transcrição apropriada (promotor) para direcionar síntese de m-RNA. Exemplos de tais promotores incluem: promotor LTR ou SV40, promotor *E. coli* lac ou trp, promotor fago lambda P_L, promotor CMV, e outros promotores conhecidos por controlar expressão de genes em células procarióticas ou eucarióticas e seus vírus. O vetor de expressão contém também um sítio de ligação de ribossomo para iniciar a tradução, e um terminador de transcrição. O vetor inclui opcionalmente seqüências apropriadas para amplificar expressão, por exemplo, um estimulador. Em adição, os vetores de expressão compreendem opcionalmente um ou mais genes marcadores selecionáveis para fornecer uma característica fenotípica para seleção de células hospedeiras transformadas, como dihidrofolato redutase ou resistência a neomicina para cultura de células eucarióticas, ou tal como resistência à tetraciclina ou ampicilina em *E. coli*.

O vetor contendo a seqüência de DNA apropriada codificando um polipeptídeo da invenção, assim como um promotor ou seqüência controle apropriados, podem ser empregados para transformar um hospedeiro apropriado para permitir o hospedeiro expressar o polipeptídeo. Exemplos de hospedeiros de expressão apropriados incluem: células bacterianas, como *E. coli*, *Streptomyces*, e *Salmonella typhimurium*; células fúngicas, como

Saccharomyces cerevisiae, *Pichia pastoris* e *Neurospora crassa*; células de insetos, como *Drosophila* e *Spodoptera frugiperda*; células de mamíferos, como CHO, COS, BHK, HEK 293 ou melanoma de Bowes; células vegetais, etc. É para ser entendido que nem todas as células ou linhagens de células necessitam ser capaz de produzir peptídeos da invenção totalmente funcionais ou fragmentos destes; por exemplo, fragmentos antigênicos do polipeptídeo podem ser produzidos em um sistema de expressão bacteriano ou outro. A invenção não é limitada pelas células hospedeiras empregadas.

Em sistemas bacterianos, um número de vetores de expressão pode ser selecionado dependendo do uso pretendido para o polipeptídeo ou fragmentos deste. Por exemplo, quando grandes quantidades de um polipeptídeo ou fragmentos deste são necessárias para a indução de anticorpos, podem ser necessários vetores que dirigem um alto nível de expressão de proteínas de fusão que são prontamente purificadas. Tais vetores incluem, mas não se limitam a, vetores multifuncionais de clonagem e expressão de *E. coli* como BLUESCRIPT (Stratagene), no qual a sequência de codificação do nucleotídeo pode ser ligada no vetor em quadro com sequências para Met amino-terminal e os 7 resíduos subsequentes de beta-galactosidase de modo a produzir uma proteína híbrida.; vetores pIN (Van Heeke & Schuster (1989) J Biol Chem 264: 5503-5509); vetores pET (Novagen, Madison WI); e semelhantes.

Similarmente, na levedura *Saccharomyces cerevisiae* diversos vetores contendo promotores constitutivos ou induzíveis tal como o fator alfa, álcool oxidase e PGH podem ser utilizados para a produção de polipeptídeos da invenção. Para revisões, veja Ausubel, *acima*, Berger, *acima*, e Grant et al. (1987) Methods in Enzimology 153: 516-544.

Em células hospedeiras de mamíferos, diversos sistemas de expressão, como sistemas baseados em vírus, podem ser utilizados. Em casos onde um adenovírus é usado como um vetor de expressão, uma sequência de

codificação é opcionalmente ligada a um complexo transcrição/tradução de adenovírus consistindo do promotor tardio e seqüência líder tripartida. A inserção em uma região não-essencial E1 ou E3 do genoma viral resulta em um vírus viável capaz de expressar um polipeptídeo da invenção em células hospedeiras infectadas (Logan and Shenk (1984) Proc Natl Acad Sci USA 81:3655-3659). Em adição, estimuladores de transcrição, como o estimulador de vírus de sarcoma rous (RSV), são usados para aumentar expressão em células hospedeiras de mamíferos. Células hospedeiras, meios, sistemas de expressão e métodos de produção incluem aqueles conhecidos para clonagem e expressão de vários interferons-alfa de mamíferos (por exemplo, interferons-alfa humano).

Elementos de Expressão Adicionais

Sinais de iniciação específicos podem auxiliar na tradução eficiente de um polinucleotídeo codificando seqüência da invenção e/ou de fragmentos desta. Estes sinais podem incluir, por exemplo, o códon de iniciação ATG e seqüências adjacentes. Em casos onde uma seqüência de codificação, seu códon de iniciação e seqüências anteriores são inseridos no vetor de expressão apropriado, nenhum sinal adicional de controle de tradução pode ser necessário. Todavia, em casos onde apenas a seqüência de codificação (por exemplo, uma seqüência de codificação de proteína madura), ou uma porção desta, é inserida, sinais de controle de transcrição de ácidos nucleicos exógenos, incluindo o códon de iniciação ATG devem ser fornecidos. Além disso, o códon de iniciação deve estar no quadro de leitura correto para assegurar a transcrição do inserto inteiro. Elementos transcricionais exógenos e códons de iniciação podem ser de várias origens, tanto naturais como sintéticos. A eficiência da expressão pode ser estimulada pela inclusão de estimuladores apropriados no sistema celular em uso, (veja, por exemplo, Scharf D et al. (1994) Results Probl Cell Differ 20:125-62; e Bittner et al. (1987) Methods in Enzymol 153: 516-544).

Seqüências de Localização / Secreção

Polinucleotídeos codificando polipeptídeos da invenção também podem ser fusionados, por exemplo, em quadro com o ácido nucleico codificando uma seqüência de localização/secrção, para direcionar expresso de polipeptídeo a um compartimento celular desejado, membrana ou organela, ou para secreção do polipeptídeo direta para o espao periplasmático ou no meio de cultura celular. Tais seqüências são conhecidas por aqueles de verso, e incluem líder de secreção ou peptídeos sinal, seqüências localizadoras de organelas (por exemplo seqüências de localização nuclear, sinais de retenção ER, seqüências de trânsito mitocondrial, seqüências de trânsito de cloroplastos), seqüências localização/ancoragem (por exemplo, seqüências terminadoras de transferência, seqüências de ancoragem GPI) e semelhantes.

Hospedeiros de Expressão

Em um aspecto adicional, a presente invenção se refere a células hospedeiras contendo quaisquer dos ácidos nucleicos, vetores, ou outros construtos da invenção descritos acima. A célula hospedeira pode ser uma célula eucariótica, tal como uma célula de mamífero, uma célula de levedura, ou uma célula vegetal, ou a célula hospedeira pode ser uma célula procariótica, tal como uma célula bacteriana. Introduo do construto na célula hospedeira pode ser efetuada por transfecção de fosfato de cálcio, transfecção mediada por DEAE-Dextran, eletroporaço, pistola de gene ou vacina, injeção, ou outras técnicas comuns (veja, por exemplo, Davis, L., Dibner, M., and Battey, I. (1986) Basic Methods in Molecular Biology) para métodos *in vivo*, *ex vivo* ou *in vitro*.

Uma linhagem de células hospedeiras é opcionalmente escolhida por sua capacidade de modular a expresso das seqüências inseridas ou processar a proteína expressa da maneira desejada. Tais modificações da proteína incluem, mas não se limitam a, acetilação, carboxilação, glicosilação, fosforilação, lipidação e acilação. O processamento pós-traducional que cliva

uma forma da proteína “*pré*” ou “*prepo*” também pode ser importante para a correta inserção, dobramento e/ou função. Células hospedeiras diferentes, tal como *E. coli*, *Bacillus* sp., células de leveduras ou de mamíferos como CHO, HeLa, BHK, MDCK, HEK 293, WI38 etc., têm maquinário celular específico e mecanismos característicos para tais atividades pós-traducionais e podem ser escolhidas para assegurar a correta modificação e processamento da proteína exógena introduzida.

Expressão estável pode ser usada para produção a longo prazo de alto rendimento de proteínas recombinantes. Por exemplo, linhagens de células que expressam estavelmente um polipeptídeo da invenção são transduzidas usando vetores de expressão que contêm origens virais de replicação ou elementos de expressão endógenos e um gene marcador selecionável. Seguindo a introdução do vetor, células podem ser deixadas para crescer por 1-2 dias em um meio enriquecido antes de serem transferidas ao meio seletivo. O propósito do marcador selecionável é conferir resistência à seleção, e sua presença permite crescimento e recuperação de células que expressam com sucesso as seqüências introduzidas. Por exemplo, conglomerados resistentes de células transformadas estavelmente podem ser proliferados usando técnicas de culturas de tecidos apropriadas ao tipo de célula.

Células hospedeiras transformadas com uma seqüência de nucleotídeo codificando um polipeptídeo da invenção são opcionalmente cultivadas sob condições adequadas à expressão e recuperação da proteína codificada a partir da cultura celular. O polipeptídeo produzido por uma célula recombinante pode ser secretado, ligado à membrana, ou contido intracelularmente, dependendo da seqüência e/ou do vetor usado. Como será entendido por aqueles de verso na técnica, vetores de expressão contendo polinucleotídeos codificando polipeptídeos da invenção podem ser projetados com seqüências sinais que direcionem secreção dos polipeptídeos maduros

através de uma membrana de célula procariótica ou eucariótica.

Seqüências Adicionais

Os polinucleotídeos da presente invenção compreendem opcionalmente uma seqüência de codificação fusionada em quadro com uma
5 seqüência marcadora que, por exemplo, facilita purificação e/ou detecção do polipeptídeo codificado. Tais subseqüências de purificação incluem, mas não são limitadas a, peptídeos de quelação de metal tal como módulos histidina-triptofano que permitem purificação em metais imobilizados, uma seqüência que liga glutathione (por exemplo GST), uma etiqueta de hemaglutinina (HA)
10 (correspondendo a um epítipo derivado da proteína hemaglutinina de influenza; Wilson, I. et al. (1984) Cell 37: 767), seqüências de proteínas ligando maltose, o epítipo FLAG utilizados no sistema de purificação de extensão/afinidade de FLAGS, e semelhantes. A inclusão de uma seqüência ligante de polipeptídeo protease-clivável entre o domínio de purificação e a
15 seqüência de polipeptídeos é útil para facilitar a purificação.

Por exemplo, um vetor de expressão possível para o uso nas composições e métodos descritos neste lugar sustenta expressão de uma proteína de fusão compreendendo um polipeptídeo da invenção fusionado a uma região de poliistidina separada por um sítio de clivagem de
20 enteroquinase. Os resíduos de histidina facilitam purificação em IMIAC (cromatografia de afinidade de íon metálico imobilizado, como descrito em Porath et al. (1992) Protein Expression and Purification 3: 263-281) enquanto o sítio de clivagem de enteroquinase fornece um método para separar o polipeptídeo desejado da região de poliistidina. Vetores pGEX (Promega;
25 Madison, WI) são opcionalmente usados para expressar polipeptídeos exógenos como proteínas de fusão com glutathione S-transferase (GST). Em geral, tais proteínas de fusão são solúveis e podem ser facilmente purificadas de células lisadas pela adsorção a ligante-microesferas de agarose (por exemplo, glutathione-agarose no caso de fusões GST) seguido por eluição na

presença de ligante livre.

Uma construção adicional nas composições e métodos descritos neste lugar sustenta proteínas, e seus ácidos nucleicos codificantes, compreendendo polipeptídeos da invenção (ou um ou mais fragmentos destes), por exemplo, como descrito neste lugar, fusionado a uma molécula de Ig, por exemplo, dobradiça Fc de IgG humano (“fragmento cristalizável”, ou ligação complementar de fragmento), domínio CH2 e domínio CH3 (e seqüências de nucleotídeos os codificando). Fc é a porção do anticorpo responsável por ligação aos receptores do anticorpo em células e ao componente C1q do complemento. Estas proteínas de fusão ou fragmentos destas e seus ácidos nucleicos codificantes são opcionalmente úteis como drogas profiláticas e/ou terapêuticas ou como ferramentas de diagnóstico (veja também, por exemplo, Challita-Eid, P. et al. (1998) J Immunol 160: 3419-3426; Sturmhoefel, K. et al. (1999) Cancer Res 59: 4964-4972).

Produção e Recuperação de Polipeptídeos

Após a transdução de uma linhagem hospedeira adequada e crescimento da linhagem hospedeira até uma densidade celular apropriada, o promotor selecionado é induzido por modos apropriados (por exemplo, mudança de temperatura ou indução química) e as células são cultivadas por um período adicional. Células são tipicamente coletadas por centrifugação, rompidas por modos físicos ou químicos, e o extrato bruto resultante é retido para posterior purificação. Células eucarióticas ou microbianas empregadas em expressão de proteínas podem ser rompidas por qualquer método conveniente, incluindo ciclagem de congelamento-descongelamento, sonicação, rompimento mecânico, ou uso de agentes lisantes de célula, ou outros métodos, os quais são bem conhecidos por aqueles versados na técnica.

Como observado, muitas referências estão disponíveis para a cultura e produção de muitas células, incluindo de origem bacteriana, vegetal, animal (especialmente de mamíferos) e arqueobacteriana. Veja, por exemplo,

- Sambrook, Ausubel e Berger (todos *acima*), assim como Freshne (1994) *Culture of Animal Cells, a Manual of Basic Technique*, third edition, Wiley-Liss, New York e referências aí citadas; Doyle and Griffiths (1997) *Mammalian Cell Culture: Essential Techniques* John Wiley and Sons, NY;
- 5 Humason (1979) *Animal Tissue Techniques*, fourth edition, W.H. Freeman and Company; e Ricciardelli et al. (1989) *In vitro Cell Dev Biol* 25: 1016-1024. Para cultura e regeneração de células vegetais veja, por exemplo, Payne et al. (1992) *Plant Cell and Tissue Culture in Liquid Systems* John Wiley and Sons, Inc. New York, NY; Gamborg and Phillips (eds.) (1995) *Plant Cell,*
- 10 *Tissue and Organ Culture; Fundamental Methods Springer Lab Manual*, Springer Verlag (Berlin Heidelberg New York) e *Plant Molecular Biology* (1993) R.R.D. Croy (ed.) Bios Scientific Publishers, Oxford, U.K. ISBN 0 12 198370 6. Meios de cultura celular em geral são expostos em Atlas and Parks (eds.) *The Handbook of Microbiological Media* (1993) CRC Press, Boca
- 15 Raton, FL. Informação adicional para cultura de células é encontrada em literatura comercial disponível, tais como o Life Science Research Cell Culture Catalogue de Sigma-Aldrich, Inc (St. Louis, MO) ("Sigma-LSRCCC") e, por exemplo, o Plant Culture Catalogue e seu suplemento, também de Sigma-Aldrich, Inc (St. Louis, MO) ("Sigma-PCCS").
- 20 Polipeptídeos da invenção podem ser recuperados e purificados a partir de culturas de células recombinantes por qualquer um de diversos métodos bem conhecidos na técnica, incluindo precipitação de sulfato de amônio ou etanol, extração ácida, cromatografia de troca aniônica ou catiônica, cromatografia de fosfocelulose, cromatografia de interação
- 25 hidrofóbica, cromatografia de afinidade (por exemplo, usando qualquer dos sistemas de etiquetagem assinalados neste lugar), cromatografia de hidroxipatita, e cromatografia de lectina. Etapas para redobramento de proteínas podem ser usadas, como desejados, para complementar configuração da proteína madura ou de fragmentos destas. Finalmente, a

cromatografia líquida de alta performance (HPLC) pode ser empregada nos etapas finais da purificação. Além das referências assinaladas, *acima*, diversos métodos de purificação são bastante conhecidos na técnica, incluindo, por exemplo, aqueles expostos em Sandana (1997) Bioseparation of Proteins, Academic Press, Inc.; Bollag et al. (1996) Protein Methods, 2nd Edition Wiley-Liss, NY; Walker (1996) The Protein Protocols Handbook Humana Press, NJ; Harris and Angal (1990) Protein Purification Applications: A Practical Approach IRL Press at Oxford, Oxford, England; Scopes (1993) Protein Purification Principles and Practice 3rd Edition Springer Verlag, NY; Janson and Ryden (1998) Protein Purification: Principles, High Resolution Methods and Applications, Second Edition Wiley-VCH, NY; e Walker (1998) Protein Protocols on CD-ROM Humana Press, NJ.

Sistemas de Expressão In vitro

Sistemas de transcrição/tradução livres de células também podem ser empregados para produzir polipeptídeos da invenção usando polinucleotídeos da presente invenção. Diversos tais sistemas estão disponíveis comercialmente. Um guia geral para protocolos de transcrição e tradução *in vitro* é encontrado em Tymms (1995) *In vitro* Transcription and Translation Protocols: Methods in Molecular Biology Volume 37, Garland Publishing, NY.

Usos e Aplicações In Vivo

Polinucleotídeos que codificam um polipeptídeos da invenção, ou complementos dos polinucleotídeos (incluindo por exemplo, moléculas anti-sentido e ribozima), são opcionalmente administrados a uma célula para efetuar um processo terapeuticamente útil ou para expressar um produto terapeuticamente útil. Estas aplicações *in vivo*, incluem terapia gênica, incluem uma diversidade de técnicas pelas quais a expressão dos genes pode ser alterada em células. Tais métodos incluem, por exemplo, a introdução de

genes para a expressão de, por exemplo, polipeptídeos úteis terapeuticamente e/ou profilaticamente, tal como os polipeptídeos da presente invenção.

Expressão Polipeptídica In Vivo

Polinucleotídeos codificando polipeptídeos da invenção são particularmente úteis em aplicações terapêuticas *in vivo*, utilizando técnicas bem conhecidas por aqueles versados na técnica. Por exemplo, células cultivadas são manipuladas *ex vivo* com pelo menos um polinucleotídeo (DNA ou RNA) da invenção e/ou outras seqüências de polinucleotídeos codificando, por exemplo, pelo menos um de um antígeno, citocina, outra molécula co-estimuladora, adjuvante, etc, e semelhantes, com as células manipuladas sendo, então, retornadas ao paciente. Células podem ser manipuladas, ainda, *in vivo* para a expressão de um ou mais polipeptídeos *in vivo*, incluindo polipeptídeos e/ou peptídeos antigênicos da invenção.

Diversos vetores virais adequados para transdução e expressão no organismo *in vivo* são conhecidos. Tais vetores incluem vetores retrovirais (veja por exemplo, Miller, Curr Top Microbiol Immunol (1992) 158: 1-24; Salmons and Gunzburg (1993) Human Gene Therapy 4: 129-141; Miller et al. (1994) Methods in Enzymology 217: 581-599) e vetores adeno-associados (revisados em Carter (1992) Curr Opinion Biotech 3: 533-539; Muzyczka (1992) Curr Top Microbiol Immunol 158: 97-129). Outros vetores virais que são usados incluem vetores adenovirais, vetores de herpes viral e vetores virais de Sindbis, como geralmente descrito em, por exemplo, Jolly (1994) Cancer Gene Therapy 1: 51-64; Latchman (1994) Molec Biotechnol 2: 179-195; e Johanning et al. (1995) Nucl Acids Res 23: 1495-1501.

Em um aspecto, um vetor de vírus de sífilis pode ser usado. O vetor viral de sífilis é transfectado com uma seqüência de polinucleotídeos codificando um polipeptídeo da invenção, tal como um polipeptídeo eIL-2, e é útil em aplicações profiláticas, terapêuticas e diagnósticas, onde estimulação de uma resposta imune, tal como proliferação de células T aumentada ou

melhorada, é desejado. Veja vetores virais discutidos em, por exemplo, Berencsi et al., J Infect Dis (2001)183(8):1171-9; Rosenwirth et al., Vaccine 2001 Feb 8;19(13-14):1661-70; Kittlesen et al., J Immunol (2000) 164(8):4204-11; Brown et al. Gene Ther 2000 7(19):1680-9; Kanesa-athan et al., Vaccine (2000) 19(4-5):483-91; Sten (2000) Drug 60(2):249-71. Composições compreendendo tais vetores e um excipiente aceitável também são uma característica da invenção.

Terapia gênica e vacinas genéticas fornecem métodos para combater doenças infecciosas crônicas (por exemplo, infecção por HIV, hepatite viral), assim como doenças não infecciosas, incluindo câncer e algumas formas de defeitos congênitos, tal como deficiências enzimáticas, e tais métodos podem ser empregados com polinucleotídeos da invenção, incluindo, por exemplo, vetores e células compreendendo tais polinucleotídeos. Diversas abordagens para introduzir ácidos nucleicos e vetores dentro de células *in vivo*, *ex vivo* e *in vitro* foram usadas e podem ser empregadas com polinucleotídeos da invenção e vetores compreendendo tais polinucleotídeos. Estas abordagens incluem a transferência de genes baseada em lipossomo (Debs and Zhu (1993) WO 93/24640 e Patente Norte-Americana No. 5.641.662; Mannino and Gould-Forgerite (1988) BioTechniques 6(7): 682-691; Rose, Patente Norte-Americana No. 5.279.833; Brigham (1991) WO 91/06309; e Felgner et al. (1987) Proc Natl Acad Sci USA 84: 7413-7414; Brigham et al. (1989) Am J Med Sci 298: 278-281; Nabel et al. (1990) Science 249: 1285-1288; Hazinski et al. (1991) Am J resp Cell Molec Biol 4: 206-209; e Wang and Huang (1987) Proc Natl Acad Sci USA 84: 7851-7855); transferência de gene mediada por vetor adenoviral; por exemplo, para tratar câncer (ver, por exemplo, Chen et al. (1994) Proc Natl Acad Sci USA 91: 3054-3057; Tong et al. (1996) Gynecol Oncol 61: 175-179; Clayman et al. (1995) Cancer Res 55: 1-6; O'Malley et al. (1995) Cancer Res 55: 1080-1085; Hwang et al. (1995) Am J Respir Cell Mol Biol 13: 7-16;

Haddada et al. (1995) *Curr Top Microbiol Immunol.* 1995 (Pt. 3):297-306; Addison et al. (1995) *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 8522-8526; Colak et al. (1995) *Brain Res* 691: 76-82; Crystal (1995) *Science* 270: 404-410; Elshami et al. (1996) *Human Gene Ther* 7: 141-148; Vincent et al. (1996) *J Neurosurg* 85: 648-654), e muitas outras. Vetores retrovirais de replicação defeituosa abrigando seqüências de polinucleotídeos terapêuticas como parte do genoma retroviral também foram usadas, particularmente em relação a vetores MuLV simples. Veja, por exemplo, Miller et al. (1990) *Mol Cell Biol* 10: 4239 (1990); Kolberg (1992) *J NIH Res* 4:43; e Cornetta et al. (1991) *Hum Gene Ther* 2:215). Transporte de ácidos nucleicos acoplados a sistemas de transporte baseados em cátion, ligantes-específicos (Wu and Wu (1988) *J Biol Chem*, 263: 14621-14624) também foram usados. Vetores de expressão de DNA expostos também foram descritos (Nabel et al. (1990) *acima*); Wolff et al. (1990) *Science*, 247: 1465-1468). Em geral, estas abordagens podem ser adaptadas à invenção pela incorporação de ácidos nucleicos codificando os polipeptídeos da invenção nos vetores apropriados.

Textos gerais que descrevem protocolos de terapia gênica, que podem ser adaptados à presente invenção introduzindo os ácidos nucleicos da invenção em pacientes, incluem, por exemplo, Robbins (1996) *Gene Therapy Protocols*, Humana Press, NJ, e Joyner (1993) *Gene Targeting: A Practical Approach*, IRL Press, Oxford, England.

Tecnologia Anti-sentido

Em adição à expressão dos ácidos nucleicos da invenção como ácidos nucleicos substituintes de genes, os ácidos nucleicos também são úteis para supressão sentido e anti-sentido da expressão, por exemplo, para regular para baixo expressão de um ácido nucleico da invenção, uma vez, ou quando, a expressão de ácidos nucleicos não é mais desejada na célula. Similarmente, os ácidos nucleicos da invenção, ou subsequências ou seqüências anti-sentido destes, também podem ser usados para bloquear a expressão de ácidos

nucleicos homólogos naturalmente ocorrentes. Diversas tecnologias sentido e anti-sentido são conhecidas na técnica, por exemplo, como exposto em Lichtenstein and Nelen (1997) *Antisense Technology: A Practical Approach* IRL Press at Oxford University, England, e em Agrawal (1996) *Antisense Therapeutics* Humana Press, NJ, e nas referências aí citadas.

Uso como Sondas

Também contemplados são usos de polinucleotídeos, também referidos neste lugar como oligonucleotídeos, tendo tipicamente pelo menos 12 bases, preferivelmente pelo menos 15, mais preferivelmente pelo menos 20, pelo menos 30, ou pelo menos 50 ou mais bases, que hibridizam sob condições altamente estridentes a um polinucleotídeo da invenção ou fragmentos deste. Os polinucleotídeos podem ser usados como sondas, iniciadores, agentes sentido e anti-sentido, e semelhantes, de acordo com os métodos como observado *acima*.

USOS TERAPÊUTICOS

Vários polipeptídeos interferon-alfa e conjugados de interferon-alfa foram aprovados ou estão atualmente em desenvolvimento clínico para tratamento de uma variedade de condições tais como Hepatite C Crônica, Hepatite B Crônica, Leucemia de Célula Cabeluda, Melanoma maligno, Linfoma Folicular, Condiloma Acuminado, Sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS, Linfoma não Hodgkin, Leucemia Mielógena Crônica, Carcinoma de Célula Basal, Mieloma Múltiplo, tumores carcinóides, câncer de bexiga, Doença de Crohn, Linfoma de Célula T Cutâneo, Carcinoma de Célula Renal, Esclerose Múltipla, e AIDS. Por conseguinte, a presente invenção inclui um método de tratar uma condição que é responsiva a interferon-alfa, tal como por exemplo uma condição descrita acima, compreendendo administrar a um sujeito afligido pela condição uma composição compreendendo um polipeptídeo da invenção ou um conjugado da invenção em uma quantidade efetiva para melhorar um sintoma associado

com a condição. A invenção também inclui o uso de uma composição compreendendo um polipeptídeo da invenção ou um conjugado da invenção (isto é, uma “composição da invenção”) para tratar uma condição que é responsiva a interferon-alfa, tal como uma condição descrita acima, ou
 5 qualquer outra condição que é responsiva a um polipeptídeo da invenção ou um conjugado da invenção.

Tratamento de Infecções Virais e Condições Associadas com Infecção Viral

Em um aspecto, a invenção fornece um método para tratar um sujeito infectado com um vírus, compreendendo administrar ao sujeito uma
 10 composição da invenção em uma quantidade efetiva para diminuir o nível do vírus no sujeito e/ou para melhorar um sintoma ou condição associada com a infecção viral. Infecções virais exemplares contempladas para métodos de tratamento da invenção incluem, mas não são limitadas a, infecção por um vírus da família *Flaviviridae*, tal como, por exemplo, Vírus da Hepatite C,
 15 Vírus da Febre Amarela, Vírus do Oeste do Nilo, Vírus da Encefalite Japonesa, Vírus da Dengue, ou Vírus da Diarréia Viral Bovina; infecção por um vírus da família *Hepadnaviridae*, tal como, por exemplo, Vírus da Hepatite B; infecção por um vírus da família *Picornaviridae*, tal como, por exemplo, Vírus da Encefalomiocardite, Rinovírus Humano, e Vírus da
 20 Hepatite A; infecção por um vírus da família *Retroviridae*, tal como, por exemplo, Vírus da Imunodeficiência Humana, Vírus da Imunodeficiência Símia, Vírus Linfotrópico-T Humano, e Vírus do Sarcoma Rous; infecção por um vírus da família *Coronaviridae*, tal como, por exemplo, coronavírus SARS; infecção por um vírus da família *Rhabdoviridae*, tal como, por exemplo, Vírus da Raiva e Vírus da Estomatite Vesicular; infecção por um
 25 vírus da família *Paramyxoviridae*, tal como, por exemplo, Vírus Sincial Respiratório e Vírus de Parainfluenza; infecção por um vírus da família *Papillomaviridae*, tal como, por exemplo, Papilomavírus Humano; e infecção por um vírus da família *Herpesviridae*, tal como, por exemplo, Vírus do

Herpes Simples.

O seguinte fornece exemplos não limitantes para tratamento de infecções virais exemplares e doenças e condições associadas com tais infecções usando polipeptídeos e conjugados da invenção, incluindo tabelas de dosagem sugeridas para polipeptídeos e conjugados da invenção e abordagens para monitorar a eficácia de tais tratamentos. As tabelas de dosagem de polipeptídeos ou conjugados da invenção para o tratamento de outras infecções virais e doenças e condições associadas com infecções virais, e abordagens para monitorar a eficácia de tais tratamentos, é determinável por um versado na técnica.

Vírus da Hepatite C

Em um aspecto a invenção fornece um método de tratar um paciente infectado com Vírus da Hepatite C (HCV), compreendendo administrar ao paciente uma quantidade efetiva de uma composição da invenção compreendendo um ou mais polipeptídeos ou conjugados da invenção. A invenção também fornece uma composição para uso no tratamento de um paciente infectado com HCV, compreendendo um ou mais polipeptídeos ou conjugados da invenção e um carreador ou excipiente farmacologicamente aceitável. Um paciente diagnosticado como infectado com HCV inclui um paciente exibindo RNA de HCV no sangue e/ou exibindo anticorpo anti-HCV no soro.

Uma composição compreendendo um polipeptídeo da invenção irá geralmente ser administrada em uma dose e frequência similar a que é empregada em regimes terapêuticos de HCV usando polipeptídeos interferon-alfa clinicamente aprovados, tal como, por exemplo ROFERON®-A (Interferon alfa-2a, recombinante; Hoffmann-La Roche Inc.), INTRON® A (Interferon alfa-2b, recombinante; Schering Corporation), e INFERGEN® (interferon alfacon-1; InterMune, Inc.). Tabelas de dosagem recomendadas exemplares de ROFERON ou INTRON A para o tratamento de HCV crônica

é 3 milhões IU (aproximadamente 15 microgramas (mcg)) três vezes por semana por injeção subcutânea por, por exemplo, 24 a 48 semanas. Uma tabela de dosagem recomendada exemplar de INTERGEN para o tratamento de HCV crônica é 9 mcg três vezes por semana por injeção subcutânea por, por exemplo, 24 a 48 semanas. Dependendo do número de fatores (incluindo mas não limitado à atividade e farmacocinética do polipeptídeo da invenção e o tamanho e saúde do paciente), o polipeptídeo pode ser administrado em quantidades inferiores (tal como, por exemplo, cerca de 2, 3, 4, 5, 6, 7, ou 8 mcg) e/ou menos freqüentemente (tal como uma vez por semana ou duas vezes por semana) do que descrito acima.

Da mesma forma, uma composição compreendendo um conjugado da invenção irá geralmente ser administrada em uma dose e freqüência similar a que é empregada em regimes terapêuticos de HCV usando conjugados de interferon-alfa clinicamente aprovados, tal como, por exemplo, PEGASYS® (Peginterferon alfa-2a; Hoffmann-La Roche, Inc.) ou PEG-INTRON® (peginterferon alfa-2b; Schering Corporation). Uma tabela de dosagem recomendada exemplar de PEGASYS para o tratamento de HCV crônica é 180 mcg uma vez por semana por injeção subcutânea por, por exemplo, 24 a 48 semanas. Dependendo de diversos fatores (incluindo mas não limitados a peso molecular, atividade, e farmacocinética do conjugado da invenção e o tamanho e saúde do paciente), o conjugado pode ser administrado em quantidades inferiores (tal como, por exemplo, cerca de 25, 50, 75, 100, 125, ou 150 mcg) e/ou menos freqüentemente (tal como uma vez a cada dez dias, ou uma vez a cada 2 semanas) do que descrito acima.

Em algumas instâncias o polipeptídeo ou conjugado da invenção é administrado em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Por exemplo, o polipeptídeo ou conjugado da invenção pode ser administrado em combinação com uma molécula pequena de droga antiviral tal como Ribavirina, que é vendida sob os nomes

COPEGUS® (Hoffmann-La Roche, Inc.) e REBETOL® (Schering Corporation). Alternativamente, ou em adição a uma molécula pequena de droga antiviral, o polipeptídeo ou conjugado da invenção pode ser administrado em combinação com uma ou mais citocinas adicionais, tal como, por exemplo, IFN-gama, que é vendida sob o nome Actimmune® (interferon gama-1b; InterMune, Inc.), IL-2, que é vendida sob o nome PROLEUKIN® IL-2 (interleucina-2 humana recombinante aldesleucina (rhIL-2); Chiron Corp.), ou IL-12 (interleucina-12).

A quantidade e frequência precisas de administração do polipeptídeo ou conjugado da invenção irão depender de diversos fatores tal como a atividade específica e as propriedades farmacocinéticas do polipeptídeo ou do conjugado, assim como a natureza da condição sendo tratada (tal como, o genótipo do Vírus da Hepatite C sendo tratado), entre outros fatores conhecidos por aqueles de verso na técnica. Normalmente, a dose deve ser capaz de prevenir ou diminuir a severidade ou espalhamento da indicação sendo tratada. Uma tal dose pode ser denominada uma quantidade “efetiva” ou “terapeuticamente efetiva”. Será perceptível para aqueles de verso na técnica que uma quantidade efetiva de um polipeptídeo, conjugado ou composição da invenção depende, entre outras coisas, da condição sendo tratada, da dose, da tabela de administração, se o polipeptídeo ou conjugado ou composição é administrado sozinho ou em combinação com outros agentes terapêuticos, da meia vida no soro, e de outras propriedades farmacocinéticas do polipeptídeo, conjugado ou composição, assim como do tamanho, idade e saúde geral do paciente. A dosagem e frequência de administração são determináveis por um versado na técnica usando técnicas conhecidas.

A efetividade de tratamento pode ser determinada medindo carga viral, por exemplo determinando o título ou nível de vírus em soro ou plasma usando métodos conhecidos na técnica, tal como, por exemplo, monitorando os níveis de RNA viral usando testes quantitativos baseados em

PCR, tal como o COBAS AMPLICOR® HCV Test, v2.0 ou o COBAS AMPLICOR HCV MONITOR® Test, v2.0 (ambos de Roche Diagnostics). Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma composição da invenção é uma que é suficiente para atingir uma redução em carga viral por pelo menos 2 unidades log, pelo menos 3 unidades log, pelo menos 4 unidades log, pelo menos 5 unidades log, pelo menos 6 unidades log ou pelo menos 7 unidades log no decurso do tratamento, comparado com a carga viral antes do tratamento (que é geralmente na extensão de 10^5 - 10^7 cópias de RNA HCV/ml para pacientes de HCV crônica). Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma composição da invenção é uma quantidade que é suficiente para reduzir carga viral para níveis que são essencialmente indetectáveis, tal como, por exemplo, menos do que cerca de 500 cópias/ml de soro ou menos do que cerca de 100 cópias/ml de soro. A invenção inclui um método de reduzir o nível de RNA de HCV em soro de um paciente infectado com HCV, compreendendo administrar ao paciente uma composição da invenção em uma quantidade efetiva para reduzir o nível de RNA de HCV comparado com o nível de RNA de HCV presente antes do início do tratamento.

A efetividade de tratamento pode alternativamente ou em adição ser determinada medindo um parâmetro indicativo de uma condição associada com infecção por HCV, tal como, por exemplo, lesão hepática. Por exemplo, o nível de alanina aminotransferase no soro (ALT) pode ser medido usando um ensaio padrão. Em geral, um nível ALT de menos do que cerca de 50 unidades internacionais/ml (IU/ml) de soro é considerado normal. Um nível ALT mais alto pode ser indicativo de lesão hepática em curso. Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma composição da invenção é uma quantidade efetiva para reduzir nível ALT, em um paciente com um nível ALT mais alto do que o normal, para menos do que cerca de 50 IU/ml de soro. Assim, a invenção inclui um método de reduzir o nível de ALT no

soro de um paciente infectado com HCV exibindo um nível inicial de ALT no soro maior do que 50 IU/ml, compreendendo administrar ao paciente uma composição da invenção em uma quantidade efetiva para reduzir o nível de ALT para menos do que cerca de 50 IU/ml.

5 *Vírus da Imunodeficiência Humana*

Em outro aspecto a invenção fornece um método de tratar um paciente infectado com Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), tal como HIV-1 ou HIV-2, ou uma doença ou condição associada com infecção por HIV, tal como, por exemplo, sarcoma de Kaposi relacionado a AIDS, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade efetiva de uma composição da invenção compreendendo um ou mais polipeptídeos ou conjugados da invenção, opcionalmente em associação com outros agentes terapêuticos antivirais como descrito abaixo. A invenção também fornece uma composição para uso no tratamento de um paciente infectado com HIV ou uma doença ou condição associada com infecção por HIV, compreendendo um ou mais polipeptídeos ou conjugados da invenção e um carreador ou excipiente farmacologicamente aceitável. Um paciente diagnosticado como infectado com HIV inclui um paciente exibindo níveis detectáveis de RNA de HIV ou DNA proviral no sangue e/ou exibindo níveis detectáveis de antígeno p24 ou anticorpo anti-HIV em soro.

Uma composição compreendendo um polipeptídeo da invenção irá geralmente ser administrada em uma dose e frequência similar a que é empregada em regimes terapêuticos de HIV usando polipeptídeos interferon-alfa, tal como, por exemplo ROFERON®-A (Interferon alfa-2a, recombinante; Hoffmann-La Roche Inc.), INTRON® A (Interferon alfa-2b, recombinante; Schering Corporation), e INFERGEN® (interferon alfacon-1; InterMune, Inc.). Como foi observado acima, tabelas de dosagens recomendadas exemplares de ROFERON ou INTRON A para o tratamento de HCV crônica é 3 milhões IU (aproximadamente 15 microgramas (mcg)) três

vezes por semana por injeção subcutânea por, por exemplo, 24 a 48 semanas, e uma tabela de dosagem recomendada exemplar de INTERGEN para o tratamento de HCV crônica é 9 mcg três vezes por semana por injeção subcutânea por, por exemplo, 24 a 48 semanas. Uma tabela de dosagem recomendada exemplar de ROFERON para o tratamento de sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS é 36 milhões de unidades diariamente por 10 a 12 semanas, depois 36 milhões de unidades 3 vezes por semana. Uma tabela de dosagem recomendada exemplar de INTRON A para o tratamento de sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS é 30 milhões IU/m² três vezes por semana administrados subcutaneamente. Tais tabelas de dosagem fornecem extensões úteis para dosagem de um polipeptídeo da invenção para o tratamento de HIV ou uma doença ou condição associada com infecção por HIV. Dependendo de diversos fatores (incluindo mas não limitados à atividade e farmacocinética do polipeptídeo da invenção e o tamanho, idade e saúde do paciente), o polipeptídeo pode ser administrado em quantidades inferiores e/ou menos freqüentemente do que descrito acima.

Da mesma forma, uma composição compreendendo um conjugado da invenção irá geralmente ser administrada em uma dose e freqüência similar a que é empregada em regimes terapêuticos de HIV usando conjugados de interferon-alfa, tal como, por exemplo, PEGASYS® (Peginterferon alfa-2a; Hoffmann-La Roche, Inc.) ou PEG-INTRON® (peginterferon alfa-2b; Schering Corporation). Uma tabela de dosagem recomendada exemplar de PEGASYS para o tratamento de HIV é entre cerca de 1,0 mcg/kg/semana e 3,0 mcg/kg/semana por injeção subcutânea por, por exemplo, 24 a 48 semanas. Uma tal tabela de dosagem fornece uma extensão útil para dosagem de um conjugado da invenção para o tratamento de HIV. Dependendo de diversos fatores (incluindo mas não limitados a peso molecular, atividade, e farmacocinética do conjugado da invenção e o tamanho, idade e saúde do paciente), o conjugado pode ser administrado em

quantidades inferiores (tal como, por exemplo, cerca de 0,1, 0,25, 0,50, ou 0,75 mcg/kg/semana) e/ou menos freqüentemente (tal como uma vez a cada 10 dias, ou uma vez a cada 2 semanas) do que descrito acima.

Em algumas instâncias o polipeptídeo ou conjugado da invenção é administrado em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Tratamentos clínicos atuais de infecção por HIV-1 em homem incluem terapias de combinação de múltiplas drogas denominada Terapia Antiretroviral Altamente Ativa (“HAART”). O polipeptídeo ou conjugado da invenção pode assim ser administrado em combinação com HAART ou outros compostos terapêuticos antivirais. Componentes típicos de HAART, que envolvem várias combinações de nucleosídeos inibidores de transcriptase reversa (“NRTI”) e não nucleosídeos inibidores de transcriptase reversa (“NNRTI”) e inibidores de protease de HIV (“PI”), são descritos, por exemplo, em A.M. Vandamme et al. (1998) Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 9:187-203; “Drugs for HIV Infection” in The Medical Letter Vol. 39 (Issue 1015) December 5, 1997, pages 111-116; e Pedido de Patente Norte-Americana publicado US 20020182179 A1; cada um dos quais incorporado pela referência neste lugar. Se o paciente infectado por HIV é também infectado por HCV, o polipeptídeo ou conjugado da invenção pode ser administrado em combinação com uma droga antiviral tal como Ribavirina, que é vendida sob os nomes COPEGUS® (Hoffmann-La Roche, Inc.) e REBETOL® (Schering Corporation), juntamente com HAART.

A quantidade e freqüência precisas de administração do polipeptídeo ou conjugado da invenção, e administração de agentes terapêuticos adicionais tal como HAART e/ou Ribavirina, irá depender de diversos fatores tal como a atividade específica e as propriedades farmacocinéticas do polipeptídeo ou do conjugado, assim como a natureza da condição sendo tratada (tal como, a presença de infecções virais adicionais tal como HCV), entre outros fatores conhecidos por aqueles de verso na técnica.

Normalmente, a dose deve ser capaz de prevenir ou diminuir a severidade ou espalhamento da indicação sendo tratada. Tal dose pode ser denominada uma quantidade “efetiva” ou “terapeuticamente efetiva”. Será perceptível para aqueles de verso na técnica que uma quantidade efetiva de um polipeptídeo, conjugado ou composição da invenção depende, entre outras coisas, da condição sendo tratada, da dose, da tabela de administração, se o polipeptídeo ou conjugado ou composição é administrado sozinho ou em combinação com outros agentes terapêuticos, da meia vida no soro e outras propriedades farmacocinéticas do polipeptídeo, conjugado ou composição, assim como do tamanho, idade e saúde geral do paciente. A dosagem e frequência de administração são determináveis por um versado na técnica usando técnicas conhecidas.

Em adição aos usos gerais descritos acima, um polipeptídeo ou conjugado da invenção pode ser administrado aos seguintes subconjuntos de pacientes infectados com HIV: como uma terapia adjuvante, por exemplo para HAART como descrito acima; como monoterapia ou terapia de combinação em pacientes em estágios iniciais quando a carga viral é geralmente alta; como um agente imunodulador e antiviral combinado para pacientes passando por interrupções de tratamento estruturadas (STI) ou “férias de droga”; como terapia de resgate em pacientes cujas opções HAART são limitadas; como um método antiviral de tratamento para manter carga viral sob controle sem iniciar terapia HAART a fim de atrasar o aparecimento de vírus resistentes a HAART.

A efetividade de tratamento pode ser determinada medindo a carga viral, por exemplo determinando o título ou nível de vírus no soro ou plasma usando métodos conhecidos na técnica, tal como, por exemplo, monitorando os níveis de RNA viral HIV-1 usando testes quantitativos baseados em RT-PCR, tal como o AMPLICOR HIV-1 MONITOR® Test, v1.5 (Roche Diagnostics). Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de

uma composição da invenção é uma que é suficiente para atingir uma redução na carga viral por pelo menos 0,5 unidade log, pelo menos 1 unidade log, pelo menos 2 unidades log, pelo menos 3 unidades log, pelo menos 4 unidades log, pelo menos 5 unidades log, pelo menos 6 unidades log ou pelo menos 7 unidades log no decurso do tratamento, comparado com a carga viral antes de tratamento. Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma composição da invenção é uma quantidade que é suficiente para reduzir carga viral para níveis que são essencialmente indetectáveis, tal como, por exemplo, menos do que cerca de 50-100 cópias de RNA de HIV-1 por ml de soro. A invenção inclui um método de reduzir o nível de RNA de HIV no soro de um paciente infectado com HIV, compreendendo administrar ao paciente uma composição da invenção em uma quantidade efetiva para reduzir o nível de RNA de HIV comparado com o nível de RNA de HIV presente antes do início de tratamento.

A efetividade de tratamento pode alternativamente ou em adição ser determinada por um marcador de soro para replicação de HIV, tal como a presença do antígeno p24 de HIV no sangue. Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma composição da invenção é uma quantidade que é suficiente para reduzir o nível de antígeno p24 no sangue para 50%, 25%, 10% ou 5% do nível presente antes do início de tratamento. Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma composição da invenção é uma quantidade que é suficiente para reduzir o nível de antígeno p24 para um nível que é essencialmente indetectável. A invenção inclui um método de reduzir o nível de antígeno p24 em soro de um paciente infectado com HIV, compreendendo administrar ao paciente uma composição da invenção em uma quantidade efetiva para reduzir o nível de antígeno p24 comparado com o nível de antígeno p24 presente antes do início de tratamento.

Vírus da Hepatite B

Em outro aspecto, a invenção fornece um método de tratar um

paciente infectado com Vírus da Hepatite B (HBV), compreendendo administrar ao paciente uma quantidade efetiva de uma composição da invenção compreendendo um ou mais polipeptídeos ou conjugados da invenção. A invenção também fornece uma composição para uso no

5 tratamento de um paciente infectado com HBV, compreendendo um ou mais polipeptídeos ou conjugados da invenção e um carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

Um paciente diagnosticado como infectado com HBV exhibe antígeno de superfície de hepatite B (HBsAg) detectável no soro. Infecção por

10 HBV crônica é adicionalmente categorizada ou como “replicativa” ou “não-replicativa”. Em infecção replicativa, o paciente normalmente tem uma concentração de DNA viral no soro relativamente alta e HBsAg detectável, que é uma proteína processada alternativamente de gene pré-core de HBV que é sintetizado sob condições de alta replicação viral. Entretanto, em linhagens

15 raras de HBV com mutações no de gene pré-core, infecção replicativa pode ocorrer na ausência de HbsAg no soro detectável. Pacientes com hepatite B crônica e infecção replicativa têm um prognóstico pior geralmente e uma maior chance de desenvolver cirrose e/ou carcinoma hepatocelular do que aqueles sem HBsAg. Em infecção não replicativa, a taxa de replicação viral é

20 baixa, concentração de DNA HBV no soro é geralmente baixa e antígeno Be de hepatite (HBeAg) não é detectado.

Uma composição compreendendo um polipeptídeo da invenção irá geralmente ser administrada em uma dose e frequência similar a que é empregada em regimes terapêuticos de HBV usando polipeptídeos

25 interferon-alfa clinicamente aprovados, tal como, por exemplo INTRON® A (Interferon alfa-2b, recombinante; Schering Corporation). Uma tabela de dosagem recomendada exemplar de INTRON A para o tratamento de HBV crônico em adultos é 30 a 35 milhões IU por semana por injeção subcutânea ou intramuscular, ou como 5 milhões IU por dia (qd) ou como 10 milhões IU

três vezes por semana (tiw) por 16 semanas. Dependendo do número de fatores (incluindo, mas não limitado a, a atividade e farmacocinética do polipeptídeo da invenção, e o tamanho e saúde do paciente), o polipeptídeo pode ser administrado em quantidades inferiores (tal como, por exemplo, 5 cerca de 5, 10, 15, 20 ou 25 milhões IU por semana) e/ou menos freqüentemente (tal como uma vez por semana ou duas vezes por semana) do que descrito acima.

Da mesma forma, uma composição compreendendo um conjugado da invenção irá geralmente ser administrada em uma dose e 10 freqüência similar a que é empregada em regimes terapêuticos de HBV usando conjugados de interferon-alfa atualmente passando por experimentos clínicos, tal como, por exemplo, PEGASYS® (Peginterferon alfa-2a; Hoffmann-La Roche, Inc.). Tabelas de dosagem exemplares de PEGASYS para o tratamento de HBV crônico é entre 90 mcg-270 mcg injetados uma vez 15 por semana para um total de 24 semanas. Dependendo de diversos fatores (incluindo mas não limitados a peso molecular, atividade, e farmacocinética do conjugado da invenção e o tamanho e saúde do paciente), o conjugado pode ser administrado em quantidades inferiores (tal como, por exemplo, cerca de 25, 50, 75, 100, 125, 150, ou 200 mcg) e/ou menos freqüentemente 20 (tal como uma vez a cada 10 dias, ou uma vez a cada 2 semanas) do que descrito acima.

Em algumas instâncias o polipeptídeo ou conjugado da invenção é administrado em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Por exemplo, o polipeptídeo ou conjugado da 25 invenção pode ser administrado em combinação com drogas antivirais tal como lamivudina (também conhecida como 3TC), que é vendida sob o nome Epivir-HBV® (GlaxoSmithKline), ou adefovir dipivoxil, que é vendido sob o nome Hepsera® (Gilead Sciences).

A quantidade e freqüência precisas de administração do

polipeptídeo ou conjugado da invenção irão depender de diversos fatores tal como a atividade específica e as propriedades farmacocinéticas do polipeptídeo ou do conjugado, assim como a natureza da condição sendo tratada (tal como, por exemplo no caso de infecção por HBV crônica, se a

5 infecção é replicativa ou não replicativa), entre outros fatores conhecidos por aqueles de verso na técnica. Normalmente, a dose deve ser capaz de prevenir ou diminuir a severidade ou espalhamento da indicação sendo tratada. Tal dose pode ser denominada uma quantidade “efetiva” ou “terapeuticamente efetiva”. Será perceptível para aqueles de verso na técnica que uma

10 quantidade efetiva de um polipeptídeo, conjugado ou composição da invenção depende, *entre outras coisas*, da condição sendo tratada, da dose, da tabela de administração, se o polipeptídeo ou conjugado ou composição é administrado sozinho ou em combinação com outros agentes terapêuticos, da meia vida no soro, e de outras propriedades farmacocinéticas do polipeptídeo, conjugado

15 ou composição, assim como do tamanho, idade e saúde geral do paciente. A dosagem e frequência de administração são determináveis por um versado na técnica usando técnicas conhecidas.

A efetividade de tratamento pode ser determinada por exemplo medindo a carga viral, por exemplo o nível de DNA viral no soro ou plasma,

20 usando métodos conhecidos na técnica. Métodos para monitorar os níveis de DNA HBV incluem testes quantitativos baseados em PCR, tal como o COBAS AMPLICOR HBV MONITOR® Test, v2.0 ou o AMPLICOR HBV MONITOR® Test, v2.0 (ambos de Roche Diagnostics). Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma composição da invenção é uma

25 quantidade que é suficiente para reduzir DNA viral para, por exemplo menos do que cerca de 500.000 cópias/ml de soro ou menos do que cerca de 100.000 cópias/ml de soro ou menos do que cerca de 10.000 cópias/ml de soro, ou para níveis que são essencialmente indetectáveis (tal como, por exemplo, menos do que cerca de 1000 cópias/ml de soro, menos do que cerca de 500

cópias/ml de soro, ou menos do que cerca de 200 cópias/ml de soro). A invenção inclui um método de reduzir o nível de DNA de HBV em soro de um paciente infectado com HBV, compreendendo administrar ao paciente uma composição da invenção em uma quantidade efetiva para reduzir o nível de DNA de HBV comparado com o nível de DNA de HBV presente antes do início de tratamento.

A efetividade de tratamento pode alternativamente ou em adição ser determinada medindo outro marcador de soro para replicação de HBV, tal como HBeAg. Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma composição da invenção é uma quantidade que é suficiente para reduzir o nível de HBeAg no soro para 50%, 25%, 10% ou 5% do nível presente antes do início de tratamento. Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma composição da invenção é uma quantidade que é suficiente para reduzir o nível de HBeAg para um nível que é essencialmente indetectável. A invenção inclui um método de reduzir o nível de HBeAg em soro de um paciente infectado com HBV, compreendendo administrar ao paciente uma composição da invenção em uma quantidade efetiva para reduzir o nível de HBeAg comparado com o nível de HBeAg presente antes do início de tratamento.

Como discutido acima, outro marcador de soro indicativo de infecção por HBV é HBeAg. Assim, a efetividade do tratamento pode alternativamente ou em adição ser determinada medindo o nível de HBeAg no soro. Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma composição da invenção é uma quantidade que é suficiente para reduzir o nível de HBeAg no soro para 50%, 25%, 10% ou 5% do nível presente antes do início de tratamento. Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma composição da invenção é uma quantidade que é suficiente para reduzir o nível de HBeAg para um nível que é essencialmente indetectável. A invenção inclui um método de reduzir o nível de HBeAg em soro de um paciente

infectado com HBV, compreendendo administrar ao paciente uma composição da invenção em uma quantidade efetiva para reduzir o nível de HBeAg comparado com o nível de HBeAg presente antes do início de tratamento.

5 A efetividade de tratamento pode alternativamente ou em adição ser determinada medindo um parâmetro indicativo de uma condição associada com infecção por HBV, tal como, por exemplo, lesão hepática. Por exemplo, o nível de alanina aminotransferase no soro (ALT) pode ser medido usando um ensaio padrão. Em geral, um nível ALT de menos do que cerca e
10 50 unidades internacionais/ml (IU/ml) de soro é considerado normal. Um nível ALT mais alto pode ser indicativo de lesão hepática em curso. Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma composição da invenção é uma quantidade efetiva para reduzir nível ALT, em um paciente com um nível ALT mais alto do que o normal, para menos do que cerca de 50 IU/ml
15 de soro. Assim, a invenção inclui um método de reduzir o nível de ALT no soro de um paciente infectado com HBV exibindo um nível inicial de ALT no soro maior do que 50 IU/ml, compreendendo administrar ao paciente uma composição da invenção em uma quantidade efetiva para reduzir o nível de ALT para menos do que cerca de 50 IU/ml.

20 *Vírus Linfotrópico-T Humano tipo 1*

 Em outro aspecto a invenção fornece um método de tratar um paciente infectado com Vírus Linfotrópico-T Humano tipo 1 (HTLV-1), ou uma doença ou condição associada com infecção por HTLV-1, tal como, por exemplo, linfoma/leucemia de célula-T de adulto (ATLL), mielopatia
25 associada com HTLV-1 (HAM), Paraparesia Espástica Tropical (TSP), uveíte, ou artropatia. Os métodos compreendem administrar ao paciente uma quantidade efetiva de uma composição da invenção compreendendo um ou mais polipeptídeos ou conjugados da invenção. A invenção também fornece uma composição para uso em tratamento de um paciente infectado com

HTLV-1 ou uma doença ou condição associada com HTLV-1, a composição compreendendo um ou mais polipeptídeos ou conjugados da invenção e um carreador ou excipiente farmacologicamente aceitável. Um paciente diagnosticado com infecção por HTLV-1 inclui um paciente exibindo níveis detectáveis de DNA proviral HTLV-1 no sangue e/ou anticorpo para um antígeno de HTLV-1 no soro.

Uma composição compreendendo um polipeptídeo da invenção irá geralmente ser administrada em uma dose e frequência similar a que é empregada em regimes terapêuticos de HCV ou oncologia usando polipeptídeos interferon-alfa aprovados clinicamente, tal como, por exemplo ROFERON®-A (Interferon alfa-2a, recombinante; Hoffmann-La Roche Inc.) e INTRON® A (Interferon alfa-2b, recombinante; Schering Corporation). Tabelas de dosagem recomendada exemplares de ROFERON ou INTRON A para o tratamento de HCV crônica é 3 milhões IU (aproximadamente 15 microgramas (mcg)) três vezes por semana por injeção subcutânea por, por exemplo, 24 a 48 semanas. Uma tabela de dosagem recomendada exemplar de ROFERON para o tratamento de leucemia de célula capilar é 2 milhões IU/m² (metro quadrado de superfície do corpo) administrados subcutaneamente 3 vezes por semana por 6 meses. Uma tal tabela de dosagem fornece extensões úteis para dosagem de um polipeptídeo da invenção para o tratamento de HTLV-1 ou uma doença ou condição associada com infecção por HTLV-1 tal como linfoma/leucemia de célula-T de adulto (ATLL), mielopatia associada com HTLV-1 (HAM), ou Paraparesia Espástica Tropical (TSP). Dependendo de diversos fatores (incluindo mas não limitado à atividade e farmacocinética do polipeptídeo da invenção e o tamanho, idade e saúde do paciente), o polipeptídeo pode ser administrado em quantidades inferiores e/ou menos frequentemente do que descrito acima.

Da mesma forma, uma composição compreendendo um conjugado da invenção irá geralmente ser administrada em uma dose e

freqüência similar a que é empregada em terapêutica de HCV ou em regimes terapêuticos de oncologia usando conjugados de interferon-alfa aprovados clinicamente, tal como, por exemplo, PEGASYS® (Peginterferon alfa-2a; Hoffmann-La Roche, Inc.) ou PEG-INTRON® (peginterferon alfa-2b; Schering Corporation). Uma tabela de dosagem recomendada exemplar de PEGASYS para o tratamento de HCV crônica é 180 mcg uma vez por semana por injeção subcutânea por, por exemplo, 24 a 48 semanas. Uma tabela de dosagem recomendada exemplar de PEG-INTRON para o tratamento de leucemia mielogenosa crônica é 6 mcg/kg do peso corporal uma vez por semana por injeção subcutânea por, por exemplo, 52 semanas. Tal tabela de dosagem fornece uma extensão útil para dosagem de um conjugado da invenção para o tratamento de infecção por HTLV-1, ou uma doença ou condição associada com infecção por HTLV-1 tal como linfoma/leucemia de célula-T de adulto (ATLL), mielopatia associada com HTLV-1 (HAM), ou Paraparesia Espástica Tropical (TSP). Dependendo de diversos fatores (incluindo mas não limitados a peso molecular, atividade, e farmacocinética do conjugado da invenção e o tamanho, idade e saúde do paciente), o conjugado pode ser administrado em quantidades inferiores e/ou menos freqüentemente do que descrito acima.

Em algumas instâncias o polipeptídeo ou conjugado da invenção é administrado em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Por exemplo, o polipeptídeo ou conjugado da invenção pode ser administrado em combinação com uma droga antiretroviral tal como zidovudina (AZT) e/ou lamivudina (3TC). Também pode ser administrado em combinação com transplante de célula tronco de sangue periférico, quimioterapia convencional, ou quimioterapia de alta dose com transplante de medula óssea autólogo ou alogênico. Alternativamente, o polipeptídeo ou conjugado da invenção pode ser combinado com outra imunoterapia, por exemplo, com anticorpos monoclonais receptores de anti-

interleucina-2 ou injeção de células-t citotóxicas direcionadas contra antígenos de vírus.

5 A quantidade e frequência precisas de administração do polipeptídeo ou conjugado da invenção irão depender de diversos fatores tal como a atividade específica e as propriedades farmacocinéticas do polipeptídeo ou do conjugado, assim como a natureza da condição sendo tratada, entre outros fatores conhecidos por aqueles de verso na técnica. Normalmente, a dose deve ser capaz de prevenir ou diminuir a severidade ou espalhamento da indicação sendo tratada. Tal dose pode ser denominada uma
10 quantidade “efetiva” ou “terapeuticamente efetiva”. Será perceptível para aqueles de verso na técnica que uma quantidade efetiva de um polipeptídeo, conjugado ou composição da invenção depende, *entre outras coisas*, da condição sendo tratada, da dose, da tabela de administração, se o polipeptídeo ou conjugado ou composição é administrado sozinho ou em combinação com
15 outros agentes terapêuticos, da meia vida no soro e outras propriedades farmacocinéticas do polipeptídeo, conjugado ou composição, assim como do tamanho, idade e saúde geral do paciente. A dosagem e frequência de administração são determináveis por um versado na técnica usando técnicas conhecidas.

20 A efetividade de tratamento pode ser determinada medindo a carga viral de HTLV-1, tal como, por exemplo, medindo o nível de DNA proviral HTLV-1 no sangue usando métodos conhecidos na técnica, por exemplo, por PCR quantitativo como descrito por Saito *et al.*, (2004) J. Infect. Dis. 189(1):29-40. Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma
25 composição da invenção é uma que é suficiente para atingir uma redução na carga viral por pelo menos 0,5 unidade log, pelo menos 1 unidade log, pelo menos 2 unidades log, pelo menos 3 unidades log, pelo menos 4 unidades log, pelo menos 5 unidades log, pelo menos 6 unidades log ou pelo menos 7 unidades log no decurso do tratamento, comparado com a carga viral antes do

tratamento. Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma composição da invenção é uma quantidade que é suficiente para reduzir carga viral para níveis que são essencialmente indetectáveis. A invenção inclui um método de reduzir o nível de DNA proviral HTLV-1 em sangue de um paciente infectado com HTLV-1, compreendendo administrar ao paciente uma composição da invenção em uma quantidade efetiva para reduzir o nível de DNA proviral HTLV-1 comparado com o nível de DNA proviral HTLV-1 presente antes do início de tratamento.

A efetividade de tratamento pode alternativamente ou em adição ser determinada medindo o título de um anticorpo anti HTLV-1 no soro, usando métodos conhecidos na técnica, tal como, por exemplo, por testes disponíveis comercialmente tal como INNO-LIATM HTVL I/II (Innogenetics; Gent Belgium) e Abbott HTLV-I/HTLV-II EIA (abbott Laboratories; Abbott Park, IL). Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma composição da invenção é uma quantidade que é suficiente para reduzir o título de um anticorpo anti HTLV-1 no soro para 50%, 25%, 10% ou 5% do título presente antes do início de tratamento. Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma composição da invenção é uma quantidade que é suficiente para reduzir o título de um anticorpo anti HTLV-1 no soro para um nível que é essencialmente indetectável. A invenção inclui um método de reduzir o título de um anticorpo anti HTLV-1 no soro de um paciente infectado com HTLV-1, compreendendo administrar ao paciente uma composição da invenção em uma quantidade efetiva para reduzir o título de um anticorpo anti HTLV-1 no soro comparado com aquele presente antes do início de tratamento.

Papilomavírus Humano

Em outro aspecto a invenção fornece um método de tratar um paciente infectado com Papilomavírus Humano (HPV), ou uma doença ou condição associada com infecção por HPV, tal como, por exemplo, verrugas

nas mãos e pés, e lesões das membranas mucosas das cavidades oral, anal e genital. Enquanto muitos tipos de HPV são relativamente inofensivos, muitos outros tipos são disseminados através de contato sexual e causa para verrugas genitais ou venéreas (denominada condiloma acuminado) o que pode causar

5 câncer cervical ou outros cânceres genitais. O método compreende administrar ao paciente infectado com HPV uma quantidade efetiva de uma composição da invenção compreendendo um ou mais polipeptídeos ou conjugados da invenção. A invenção também fornece uma composição para

10 uso no tratamento de um paciente infectado com HPV ou uma doença ou condição associada com infecção por HPV, compreendendo um ou mais polipeptídeos ou conjugados da invenção e um carreador ou excipiente farmacologicamente aceitável. Um paciente diagnosticado como infectado com HPV inclui um paciente exibindo níveis detectáveis de DNA viral HPV em

15 tecidos genitais biopsados, e algumas vezes (mas não sempre) exibindo lesões visíveis nos tecidos genitais.

Uma composição compreendendo um polipeptídeo da invenção irá geralmente ser administrada em uma dose e frequência similar a que é empregada em regimes terapêuticos de HPV usando polipeptídeos interferon-alfa aprovados clinicamente, tal como, por exemplo, INTRON® A

20 (Interferon alfa-2b, recombinante; Schering Corporation). Uma tabela de dosagem recomendada exemplar de INTRON A para o tratamento de condiloma acuminado é 1 milhão IU injetadas em cada lesão, para até 5 lesões, usando uma tuberculina ou seringa similar e uma agulha gaúche 25 a 30, três vezes por semana em dias alternados, por 3 semanas. Pacientes com 6

25 a 10 condilomas podem receber um segundo (seqüencial) curso de tratamento na tabela de dosagem acima, para tratar até cinco condilomas adicionais por curso de tratamento. Pacientes com mais do que 10 condilomas podem receber seqüências adicionais dependendo de quão grande um número de condilomas está presente. O interferon pode alternativamente ou em adição

ser aplicado topicamente, por exemplo em uma forma de creme ou pomada (como descrito por exemplo em Stentella et al. (1996) Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 23(1):29-36). Tais tabelas de dosagem fornecem extensões úteis para dosagem de um polipeptídeo da invenção para o tratamento de infecção por HPV ou uma doença ou condição associada com infecção por HPV tal como condiloma acuminado. Dependendo de diversos fatores (incluindo mas não limitado à atividade e farmacocinética do polipeptídeo da invenção e o tamanho, idade e saúde do paciente), o polipeptídeo pode ser administrado em quantidades inferiores e/ou menos freqüentemente do que descrito acima. Da mesma forma, uma composição compreendendo um conjugado da invenção irá geralmente ser administrada, por exemplo intralesionalmente ou topicamente, em uma dose efetiva para reduzir a quantidade de DNA viral HPV nos tecidos afetados ou para reduzir o tamanho/ou número de lesões genitais no indivíduo infectado.

Em algumas instâncias o polipeptídeo ou conjugado da invenção é administrado em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. Por exemplo, o polipeptídeo ou conjugado da invenção pode ser administrado em combinação com um terapêutico anti-HPV tal como Podofilox (Condylox) e/ou Podofilina (Pododerm, Podocon-25).

A quantidade e freqüência precisas de administração do polipeptídeo ou conjugado da invenção irão depender de diversos fatores tal como a atividade específica e as propriedades farmacocinéticas do polipeptídeo ou do conjugado, assim como a natureza da condição sendo tratada, entre outros fatores conhecidos por aqueles de verso na técnica. Normalmente, a dose deve ser capaz de prevenir ou diminuir a severidade ou espalhamento da indicação sendo tratada. Tal dose pode ser denominada uma quantidade “efetiva” ou “terapeuticamente efetiva”. Será perceptível para aqueles de verso na técnica que uma quantidade efetiva de um polipeptídeo,

conjugado ou composição da invenção depende, entre outras coisas, da condição sendo tratada, da dose, da tabela de administração, se o polipeptídeo ou conjugado ou composição é administrado sozinho ou em combinação com outros agentes terapêuticos, da meia vida no soro e outras propriedades farmacocinéticas do polipeptídeo, conjugado ou composição, assim como do tamanho, idade e saúde geral do paciente. A dosagem e frequência de administração são determináveis por um versado na técnica usando técnicas conhecidas.

A efetividade de tratamento pode ser determinada medindo a carga viral de HPV, tal como, por exemplo, medindo o nível de DNA viral de HPV em tecido biopsado. Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma composição da invenção é uma que é suficiente para atingir uma redução na carga viral por pelo menos 0,5 unidade log, tal como de pelo menos 1 unidade log, pelo menos 2 unidades log, pelo menos 3 unidades log, pelo menos 4 unidades log, pelo menos 5 unidades log, pelo menos 6 unidades log ou pelo menos 7 unidades log no decurso do tratamento, comparado com a carga viral antes de tratamento. Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma composição da invenção é uma quantidade que é suficiente para reduzir carga viral para níveis que são essencialmente indetectáveis. A invenção inclui um método de reduzir o nível de DNA viral de HPV no tecido de um paciente infectado com HPV, compreendendo administrar ao paciente uma composição da invenção em uma quantidade efetiva para reduzir o nível de DNA viral de HPV comparado com aquele presente antes do início de tratamento.

A efetividade de tratamento pode alternativamente ou em adição ser determinada observando o tamanho e número de lesões genitais (condiloma) no indivíduo infectado. Em algumas instâncias, uma quantidade efetiva de uma composição da invenção é uma quantidade que é suficiente para reduzir o tamanho e/ou número de condiloma no indivíduo infectado. A

invenção inclui um método de reduzir o tamanho e/ou número de condiloma em um paciente infectado com HPV, compreendendo administrar ao paciente uma composição da invenção em uma quantidade efetiva para reduzir o tamanho e/ou número de condiloma no paciente comparado com aqueles presentes antes do início de tratamento.

FORMULAÇÕES E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Formulações terapêuticas do polipeptídeo ou conjugado da invenção são tipicamente administradas em uma composição que inclui um ou mais carreadores ou excipientes aceitáveis farmaceuticamente. Tais composições farmacêuticas podem ser preparadas de uma maneira conhecida per se na técnica para resultar em um polipeptídeo farmacêutico que é suficientemente estável em armazenamento e é adequado para administração para humanos e animais.

Forma da droga

O polipeptídeo ou conjugado da invenção pode ser usado “como é” e/ou em uma forma de sal deste. Sais adequados incluem, mas não são limitados a, sais com metais alcalinos ou metais alcalinos terrosos, tal como sódio, potássio, cálcio e magnésio, assim como por exemplo sais de zinco. Estes sais ou complexos podem estar presentes como uma estrutura cristalina e/ou amorfa.

Excipientes

“Farmaceuticamente aceitável” significa um carreador ou excipiente que nas dosagens e concentrações empregadas não causam nenhum efeito adverso nos pacientes aos quais é administrado. Tais carreadores e excipientes farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica (veja Remington’s Pharmaceutical Sciences, 18th edition, A. R. Gennaro, Ed., Mack Publishing Company (1990); Pharmaceutical Formulation Development of Peptides and Proteins, S. Frokjaer and L. Hovgaard, Eds., Taylor & Francis (2000); e Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd edition, A. Kibbe, Ed.

Pharmaceutical Press (2000)).

Mistura de drogas

A composição da invenção pode ser administrada sozinha ou em conjunção com outros agentes terapêuticos. Ribavirina, por exemplo, é freqüentemente co-administrada com IFN-alfa e foi mostrada aumentar a eficácia de tratamentos antivirais, tal como tratamento de HCV. Uma variedade de pequenas moléculas está sendo desenvolvida contra ambos alvos virais (proteases virais, polimerase viral, assembléia de complexos de replicação viral) e alvos hospedeiros (proteases de hospedeiros requeridas para processamento viral, quinases de hospedeiros requeridas para fosforilação de alvos virais tal como NS5A e inibidores de fatores de hospedeiros requeridos para utilizar eficientemente o IRES viral). Outras citocinas podem ser co-administradas, tal como, por exemplo, IL-2, IL-12, IL-23, IL-27, ou IFN-gama. Estes agentes podem ser incorporados como parte de uma mesma composição farmacêutica ou podem ser administrados separadamente do polipeptídeo ou conjugado da invenção, ou concorrentemente em conformidade com outra tabela de tratamento. Em adição, o polipeptídeo, conjugado ou composição da invenção pode ser usado como um adjuvante para outras terapias.

20 *Pacientes*

Um “paciente” para os propósitos da presente invenção inclui tanto humanos como outros mamíferos. Assim os métodos são aplicados tanto a terapias humanas como aplicações veterinárias.

Tipos de composição e via de administração

25 A composição farmacêutica compreendendo o polipeptídeo ou conjugado da invenção pode ser formulada em uma variedade de formas, por exemplo como um líquido, gel, liofilizada, ou como um sólido comprimido. A forma preferida irá depender da indicação particular sendo tratada e será perceptível para um versado na técnica.

A administração das formulações da presente invenção pode ser realizada em uma variedade de meios, incluindo, mas não limitado a, oralmente, subcutaneamente, intravenosamente, intracerebralmente, intranasalmente, transdermicamente, intraperitonealmente, intramuscularmente, intrapulmonarmente, vaginalmente, retalmente, intraocularmente, ou em qualquer outra maneira aceitável. As formulações podem ser administradas continuamente por infusão, embora injeção única seja aceitável, usando técnicas bem conhecidas na técnica, tal como bombas (por exemplo bombas osmóticas subcutâneas) ou implantação. Em algumas instâncias as formulações podem ser aplicadas diretamente como uma solução ou líquido pulverizável.

Parenterais

Um exemplo de uma composição farmacêutica é uma solução designada para administração parenteral. Embora em muitos casos formulações de solução farmacêutica sejam fornecidas na forma líquida, apropriadas para uso imediato, tais formulações parenterais também podem ser fornecidas congeladas ou na forma liofilizada. No caso anterior, a composição deve ser descongelada antes do uso. A forma posterior é usada freqüentemente para estimular a estabilidade do composto ativo contido na composição sob uma variedade mais ampla de condições de armazenamento, como é reconhecido por aqueles versados na técnica que preparações liofilizadas são geralmente mais estáveis do que suas contrapartes líquidas. Tais preparações liofilizadas são reconstituídas antes do uso pela adição de um ou mais diluentes aceitáveis farmaceuticamente adequados tal como água estéril para injeção ou solução salina fisiológica estéril.

Parenterais podem ser preparados para armazenamento como formulações liofilizadas ou soluções aquosas misturando, como apropriado, o polipeptídeo tendo o grau desejado de pureza com um ou mais carreadores aceitáveis farmaceuticamente, excipientes ou estabilizantes tipicamente

empregados na técnica (todos os quais são denominados “excipientes”), por exemplo agentes tamponantes, agentes estabilizantes, conservantes, isotonicantes, detergentes não iônicos, antioxidantes e/ou outros aditivos mistos.

- 5 Agentes tamponantes ajudam a manter o pH na extensão que aproxima condições fisiológicas. Eles estão tipicamente presentes em uma concentração variando de cerca de 2 mM a cerca de 50mM. Agentes tamponantes adequados para uso com a presente invenção incluem ambos ácidos orgânicos e inorgânicos e sais destes tais como tampões de citrato (por
- 10 exemplo, mistura citrato monossódico-citrato dissódico, mistura ácido cítrico-citrato trissódico, mistura ácido cítrico-citrato monossódico, etc.) tampões de succinato (por exemplo mistura ácido succínico-succinato monossódico, mistura ácido succínico-hidróxido de sódio, mistura ácido succínico-succinato dissódico, etc.), tampões de tartrato (por exemplo mistura ácido tartárico-tartrato de sódio, mistura ácido tartárico-tartrato de potássio, mistura ácido tartárico-hidróxido de sódio, etc.), tampões de fumarato (por exemplo, mistura ácido fumárico-fumarato monossódico, mistura ácido fumárico-fumarato dissódico, mistura fumarato monossódico- fumarato dissódico, etc.), tampões de gluconato (por exemplo mistura ácido glucônico-gliconato de
- 15 sódio, mistura ácido glucônico-hidróxido de sódio, mistura ácido glucônico-gliconato de potássio, etc.), tampão de oxalato (por exemplo, mistura de ácido oxálico e oxalato de sódio, mistura de ácido oxálico e hidróxido de sódio, mistura de ácido oxálico e oxalato de potássio, etc.), tampões de lactato (por exemplo, mistura de ácido láctico e lactato de sódio, mistura de ácido láctico e
- 20 hidróxido de sódio, mistura de ácido láctico e lactato de potássio, etc.), tampões de acetato (por exemplo, mistura de ácido acético e acetato de sódio, mistura de ácido acético e hidróxido de sódio, etc.). Possibilidades adicionais são tampões de fosfato, tampões de histidina, e sais trimetilamina tal como Tris.
- 25

Conservantes são adicionados para retardar crescimento microbiano, e são tipicamente adicionados em quantidades de cerca de 0,2%-1% (w/v). Conservantes adequados para uso com a presente invenção incluem fenol, benzil álcool, meta-cresol, metil parabeno, propil parabeno, octadecildimetilbenzil cloreto de amônio, haletos de benzalcônio (por exemplo cloreto, brometo ou iodeto de benzalcônio), cloreto de hexametônio, alquil parabenos tal como metil ou propil parabeno, catecol, resorcinol, ciclohexanol e 3-pentanol.

Isotonificantes são adicionados para assegurar isotonicidade das composições líquidas e incluem álcoois de açúcar poliídricos, preferivelmente álcoois de açúcar triídricos ou maiores, tal como glicerina, eritritol, arabitol, xilitol, sorbitol e manitol. Álcoois poliídricos podem estar presentes em uma quantidade entre 0,1% e 25% em peso, tipicamente 1% a 5%, levando em conta as quantidades em relação dos outros ingredientes.

Estabilizantes se referem a uma ampla categoria de excipientes que pode variar em função de um agente de corpo a um aditivo que solubiliza o agente terapêutico ou ajuda a prevenir desnaturação ou aderência à parede contentora. Estabilizantes típicos podem ser álcoois de açúcar poliídricos (enumerados acima); aminoácidos tal como arginina, lisina, glicina, glutamina, asparagina, histidina, alanina, omitina, L-leucina, 2-fenilalanina, ácido glutâmico, treonina, etc., açúcares orgânicos ou álcoois de açúcar, tal como lactose, trealose, amidose, manitol, sorbitol, xilitol, ribitol, mioinisitol, galactitol, glicerol e semelhantes, incluindo ciclitóis tal como inositol; polietilenoglicol, polímeros de aminoácidos, agentes redutores contendo enxofre, tal como uréia, glutathione, ácido tióctico, tioglicolato de sódio, tioglicerol, α -monotioglicerol e tiosulfato de sódio; polipeptídeos de baixo peso molecular (isto é <10 resíduos); proteínas tal como albumina do soro humano, albumina do soro bovino, gelatina ou imunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tal como polivinilpirrolidona; monossacarídeos tal como xilose,

manose, frutose e glicose; dissacarídeos tal como lactose, maltose e sucrose; trissacarídeos tal como rafinose, e polissacarídeos tal como dextrana. Estabilizantes estão tipicamente presentes em uma extensão de 0,1 a 10.000 partes em peso baseado no peso da proteína ativa.

5 Tensoativos ou detergentes não iônicos (também conhecidos como “agentes umectantes”) podem estar presentes para ajudar a solubilizar o agente terapêutico assim como para proteger o polipeptídeo terapêutico contra agregação induzida por agitação, que também permite que formulação seja
10 exposta a compartilhar estresse de superfície sem causar desnaturação do polipeptídeo. Tensoativos não iônicos adequados incluem polisorbatos (20, 80, etc.), polioxâmeros (184, 188, etc.), polióis Pluronic®, polioxietileno sorbitan monoéteres (Tween®-20, Tween®-80, etc.).

 Excipientes mistos adicionais incluem agentes de corpo ou enchimentos (por exemplo amido), agentes quelantes (por exemplo EDTA),
15 antioxidantes (por exemplo ácido ascórbico, metionina, vitamina E) e cosolventes.

 O ingrediente ativo também pode ser armazenado em microcápsulas preparadas, por exemplo, por técnicas de coacervação ou por polimerização interfacial, por exemplo cápsulas de hidroximetilcelulose,
20 gelatina ou poli-(metilmetacilato), em sistemas de transferência de droga coloidais (por exemplo lipossomos, microsferas de albumina, microemulsões, nanopartículas e nanocápsulas) ou em macroemulsões. Tais técnicas são descritas em Remington's Pharmaceutical Sciences, *acima*.

 Formulações parenterais a serem usadas em administração *in vivo* devem ser estéreis. Isto é prontamente realizado, por exemplo, por
25 filtração através de membranas de filtração estéreis.

Preparações de liberação sustentada

 Exemplos adequados de preparações de liberação sustentada incluem matrizes semipermeáveis de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo

o polipeptídeo ou conjugado, matrizes tendo uma forma adequada tal como um filme ou microcápsulas. Exemplos de matrizes de liberação sustentada incluem poliésteres, hidrogéis (por exemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato) ou poli(vinilálcool)), poliactidas, copolímeros de L-ácido glutâmico e etil-L-glutamato, etileno-vinil acetato não degradável, copolímeros ácido láctico-ácido glicólico degradáveis tal como a tecnologia ProLease® ou Lepron Depot® (microesferas injetáveis compostas de copolímero ácido láctico-ácido glicólico e leuprolida acetato) e ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico. Enquanto polímeros tais como etileno-vinil acetato e ácido láctico-ácido glicólico habilitam a liberação de moléculas por longos períodos tal como até ou além de 100 dias, certos hidrogéis liberam proteínas por períodos de tempo mais curtos. Quando polipeptídeos encapsulados permanecem no corpo por um longo tempo, eles podem desnaturar ou agregar como um resultado de exposição à umidade a 37°C, resultando em uma perda de atividade biológica e possíveis mudanças na imunogenicidade. Estratégias racionais podem ser planejadas para estabilização dependendo do mecanismo envolvido. Por exemplo, se o mecanismo de agregação é descoberto ser formação de ligação S-S intermolecular através de intermudança tio-sulfeto, estabilização pode ser atingida modificando resíduos sulfidril, liofilizando a partir de soluções ácidas, controlando o conteúdo de umidade, usando aditivos apropriados, e desenvolvendo composições de matriz de polímero específicas.

Administração oral

Para administração oral, a composição farmacêutica pode ser na forma sólida ou líquida, por exemplo na forma de uma cápsula, tablete, suspensão, emulsão ou solução. A composição farmacêutica é preferivelmente feita na forma de uma unidade de dosagem contendo uma dada quantidade do ingrediente ativo. Uma dose diária adequada para um humano ou outro mamífero pode variar amplamente dependendo da condição do paciente e de outros fatores, mas pode ser determinada por pessoas versadas na técnica

usando métodos de rotina.

Formas de dosagem sólidas para administração oral podem incluir cápsulas, tabletes, supositórios, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o composto ativo pode ser misturado com pelo menos um diluente inerte tal como sucrose, lactose, ou amido. Tais formas de dosagem também podem compreender, como é prática normal, substâncias adicionais, por exemplo agentes lubrificantes tal como estearato de magnésio. No caso de cápsulas, tabletes e pílulas, as formas de dosagem também podem compreender agentes tamponantes. Tabletes e pílulas podem ser adicionalmente preparados com revestimentos entéricos.

O polipeptídeo ou conjugado pode ser misturado com adjuvantes tais como lactose, sucrose, pó de amido, ésteres de celulose de ácidos alcanóicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnésio, óxido de magnésio, sais de sódio e cálcio de ácidos fosfórico e sulfúrico, acácia, gelatina, alginato de sódio, polivinil-pirrolidona, e/ou polivinil álcool, e marcada ou encapsulada para administração convencional. Alternativamente, eles podem ser dissolvidos em salina, água, polietilenoglicol, propilenoglicol, etanol, óleos (tal como óleo de milho, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão ou óleo de gergelim), goma tragacanto, e/ou vários tampões. Outros adjuvantes e modos de administração são bem conhecidos na técnica farmacêutica. O carreador ou diluente pode incluir material de atraso de tempo, tal como gliceril monoestearato ou gliceril diestearato sozinho ou com uma cera, ou outros materiais bem conhecidos na técnica.

As composições farmacêuticas podem ser sujeitas a operações farmacêuticas convencionais tal como esterilização e/ou podem conter adjuvantes convencionais tal como conservantes, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, tampões, enchimentos, etc., por exemplo como descrito em outra parte neste lugar.

Formas de dosagem líquidas para administração oral podem

incluir emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires aceitáveis farmaceuticamente contendo diluente inertes usados geralmente na técnica, tal como água. Tais composições também podem compreender adjuvantes tal como agentes umectantes, adoçantes, agentes aromatizantes e agentes perfumantes.

Transferência pulmonar

Formulações adequadas para uso com um nebulizador, ou a jato ou ultra-sônico, irá compreender tipicamente o polipeptídeo ou conjugado dissolvido em água a uma concentração de, por exemplo, cerca de 0,01 a 25 mg do conjugado por mL de solução, preferivelmente cerca de 0,1 a 10 mg/mL. A formulação também pode incluir um tampão e um açúcar simples (por exemplo, para estabilização de proteína e regulação de pressão osmótica), e/ou albumina do soro humano variando em concentração de 0,1 a 10 mg/ml. Exemplos de tampões que podem ser usados são acetato de sódio, citrato e glicina. Preferivelmente, o tampão terá uma composição e molaridade adequadas para ajustar a solução para um pH na extensão de 3 a 9. Geralmente, molaridades de tampão de 1 mM a 50 mM são adequadas para este propósito. Exemplos de açúcares que podem ser utilizados são lactose, maltose, manitol, sorbitol, trealose, e xilose, normalmente em quantidades variando de 1% a 10% em peso da formulação.

A formulação do nebulizador também pode conter um tensoativo para reduzir ou prevenir agregação da proteína induzida por superfície causada por atomização da solução na formação do aerosol. Vários tensoativos convencionais podem ser empregados, tal como polioxietileno de ácido graxo ésteres e álcoois, e polioxietileno sorbitan de ácido graxo ésteres. Quantidades irão geralmente variar entre 0,001% e 4% em peso da formulação. Um tensoativo especialmente preferido para propósitos desta invenção é monooleato de polioxietileno sorbitana.

Formulações específicas e métodos de gerar dispersões

adequadas de partículas líquidas da invenção são descritos em WO 94/20069, Patente Norte-Americana 5.915.378, Patente Norte-Americana 5.960.792, Patente Norte-Americana 5.957.124, Patente Norte-Americana 5.934.272, Patente Norte-Americana 5.915.378, Patente Norte-Americana 5.855.564, 5 Patente Norte-Americana 5.826.570 e Patente Norte-Americana 5.522.385 que são por aqui incorporadas pela referência.

Formulações para uso com um dispositivo inalador de dose medida irão geralmente compreender um pó finamente dividido. Este pó pode ser produzido por liofilização e depois moendo uma formulação conjugada 10 líquida e pode também conter um estabilizante tal como albumina do soro humano (HSA). Tipicamente, mais do que 0,5% (w/w) de HSA é adicionado. Adicionalmente, um ou mais açúcares ou álcoois de açúcares podem ser adicionados na preparação se necessário. Exemplos incluem lactose, maltose, manitol, sorbitol, sorbitose, trealose, xilitol, e xilose. A quantidade adicionada 15 à formulação pode variar de cerca de 0,01 a 200% (w/w), preferivelmente de aproximadamente 1 a 50% do conjugado presente. Tais formulações são então liofilizadas e moídas até o tamanho de partícula desejado.

As partículas dimensionadas apropriadamente são então suspensas em um propelente com o auxílio de um tensoativo. O propelente 20 pode ser de qualquer material convencional empregado para este propósito, tal como um clorofluorocarboneto, um hidroclorofluorocarboneto, um hidrofluorocarboneto, ou um hidrocarboneto, incluindo triclorofluorometano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetanol, e 1,1,1,2-tetrafluoroetano, ou combinações destes. Tensoativos adequados incluem sorbitan trioleato e 25 lecitina de soja. Ácido oléico também pode ser útil como um tensoativo. Esta mistura é então carregada no dispositivo de transferência. Um exemplo de um inalador de dose medida disponível comercialmente adequado para uso na presente invenção é o inalador de dose medida Ventolin, fabricado por Glaxo Inc., Research Triangle Park, NC, USA.

Formulações para inaladores de pós irão compreender um pó seco finamente dividido contendo conjugado e pode também incluir um agente de corpo, tal como lactose, sorbitol, sucrose, ou manitol em quantidades que facilitam dispersão do pó a partir do dispositivo, por exemplo, 50% a 90% em peso da formulação. As partículas do pó devem ter propriedades aerodinâmicas no pulmão correspondendo a partículas com uma densidade de cerca de 1 g/cm^2 tendo um diâmetro médio de menos do que 10 micrômetros, preferivelmente de entre 0,5 e 5 micrômetros, mais preferivelmente de entre 1,5 e 3,5 micrômetros. Um exemplo de um inalador de pó adequado para uso em conformidade com os ensinamentos neste lugar é o inalador de pó Spinhaler, fabricado por Fisons Corp., Bedford, MA, USA.

Os pós para estes dispositivos podem ser gerados e/ou entregues por métodos descritos em Patente Norte-Americana 5.997.848, Patente Norte-Americana 5.993.783, Patente Norte-Americana 5.985.248, Patente Norte-Americana 5.976.574, Patente Norte-Americana 5.922.354, Patente Norte-Americana 5.785.049 e Patente Norte-Americana 5.654.007.

Dispositivos mecânicos projetados para transferência pulmonar de produtos terapêuticos, incluem mas não são limitados a nebulizadores, inaladores de dose medidas, e inaladores de pó, todos os quais são familiares para aqueles de verso na técnica. Exemplos específicos de dispositivos adequados disponíveis comercialmente para a prática desta invenção são o nebulizador Ultravent, fabricado por Mallinckrodt, Inc., St. Louis, MO, USA; o nebulizador Acorn II fabricado por Marquest Medical Products, Englewood, CO, USA; o inalador de dose medida Ventolin, fabricado por Glaxo Inc., Research Triangle Park, NC, USA; o inalador de pó Spinhaler, fabricado por Fisons Corp., Bedford, MA, USA; o dispositivo “standing cloud” de Nektar Therapeutics, Inc., San Carlos, CA, USA; o inalador AIR fabricado por Alkermes, Cambridge, MA, USA; e o sistema de transferência de droga pulmonar AERx fabricado por Aradigm Corporation,

Hayward, CA, USA.

KITS

A presente invenção também fornece kits incluindo polipeptídeos, conjugados, polinucleotídeos, vetores de expressão, células, métodos, composições, e sistemas, e aparatos da invenção. Conjuntos da invenção compreendem opcionalmente pelo menos um dos seguintes da invenção: (1) um aparato, sistema, componente de sistema, ou componente de aparato como descrito neste lugar; (2) pelo menos um componente do kit compreendendo um polipeptídeo ou conjugado ou polinucleotídeo da invenção; um plasmídeo vetor de expressão codificando um polipeptídeo da invenção; uma célula expressando um polipeptídeo da invenção; ou uma composição compreendendo pelo menos um de qualquer de tal componente; (3) instruções para praticar qualquer método descrito neste lugar, incluindo um método terapêutico ou profilático, instruções para usar qualquer componente identificado em (2) ou qualquer composição de qualquer tal componente; e/ou instruções para operar qualquer aparato, sistema ou componente descrito neste lugar; (4) um recipiente para manter dito pelo menos um de tal componente ou composição, e (5) materiais de empacotamento.

Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece para o uso de qualquer aparato, componente, composição ou kit descrito acima e neste lugar, para a prática de qualquer método ou ensaio descrito neste lugar, e/ou para o uso de qualquer aparato, componente, ou kit para praticar qualquer ensaio ou método descrito neste lugar.

EXEMPLOS

Os exemplos seguintes são oferecidos para ilustrar a presente invenção, mas não para limitar o espírito ou escopo da presente invenção de maneira nenhuma.

MATERIAIS E MÉTODOS

I. DETERMINAÇÃO DE RESÍDUOS SUPERFÍCIE-ACESSÍVEIS

Área de superfície acessível (ASA)

O programa de computador Access (B. Lee and F.M. Richards, J. Mol. Biol. 55: 379-400 (1971)) versão 2 (© 1983 Yale University) foi usado para computar a área de superfície acessível (ASA) dos átomos individuais na estrutura. Este método usa tipicamente um tamanho de sonda de 1,4 Å e define a Área de superfície acessível (ASA) como a área formada pelo centro da sonda. Antes deste cálculo todas as moléculas de água e átomos de hidrogênio devem ser removidas do conjunto coordenado, como devem outros átomos não diretamente relacionados à proteína.

ASA fracional da cadeia lateral

A ASA fracional dos átomos da cadeia lateral é computada pela divisão da soma de ASA dos átomos na cadeia lateral por um valor representando a ASA dos átomos da cadeia lateral daquele tipo de resíduo em um tripeptídeo estendido ALA-x-ALA. Veja Hubbard, Campbell & Thornton (1991) J. Mol. Biol. 220, 507-530. Para este exemplo o átomo CA é considerado como uma parte da cadeia lateral de resíduos de glicina mas não para os resíduos restantes. Os valores seguintes são usados como ASA 100% padrão para a cadeia lateral (Tabela 6):

Ala	69,23	A2	Leu	140,76	A2
Arg	200,35	A2	Lys	162,50	A2
Asn	106,25	A2	Met	156,08	A2
Asp	102,06	A2	Phe	163,90	A2
Cys	96,69	A2	Pro	119,65	A2
Gln	140,58	A2	Ser	78,16	A2
Glu	134,61	A2	Thr	101,67	A2
Gly	32,28	A2	Trp	210,89	A2
His	147,00	A2	Tyr	176,61	A2
Ile	137,91	A2	Val	114,14	A2

Resíduos não detectados na estrutura são definidos com tendo 100% de exposição como se pensa que residam em regiões flexíveis. No caso em que um conjunto de estruturas NMR é analisado, o valor ASA médio do conjunto é usado.

Determinação dos resíduos expostos na superfície quando nenhuma estrutura tri-dimensional está disponível:

Quando nenhuma estrutura tri-dimensional é disponível ou se estrutura não é detalhada o suficiente para determinar acessibilidade à superfície (por exemplo se somente a posição dos átomos CA é conhecida) a acessibilidade à superfície pode ser inferida a partir de um alinhamento de seqüência criada como segue:

A: Se estrutura é conhecida mas não detalhada o suficiente para determinar acessibilidade à superfície:

A estrutura de baixo detalhe é incluída em um alinhamento de seqüência baseado na estrutura para as estruturas conhecidas da família de seqüência usando o programa MODELER disponível a partir de Molecular Simulations, Inc.

B: Se nenhuma estrutura é conhecida:

A seqüência é alinhada com um alinhamento de seqüência pré-definido, incluindo as seqüências das estruturas conhecidas da família de seqüência, que podem ser preparadas usando a opção “profile/structure alignment” do programa ClustalW (Thompson et al. (1994) *Nucleic Acids Research* 22:4673-4680).

A partir do alinhamento de seqüência obtido em A ou B, resíduos na seqüência a ser analisada nas posições equivalentes aos resíduos expostos em pelo menos uma das outras seqüências tendo uma estrutura conhecida são definidos como sendo expostos. O grau de exposição é tomado como sendo o maior valor para os resíduos equivalentes nas outras seqüências. Nos casos onde a seqüência a ser analisada está em uma inserção (isto é não existem nenhuns resíduos equivalentes nas outras seqüências) este resíduo é definido como sendo completamente exposto, como ele é mais provavelmente localizado em uma região giro/laço. Nos casos onde existe uma estrutura de baixo detalhe, aqueles resíduos não observados na estrutura

são definidos como sendo completamente expostos, como se pensa que estejam em regiões flexíveis.

Determinando distâncias entre átomos

A distância entre átomos é prontamente determinada usando software gráfico molecular, por exemplo InsightII® 98,0 a partir de Molecular Simulations, Inc.

II. EXPRESSÃO E PURIFICAÇÃO DE PROTEÍNA

Seqüência de codificação de polipeptídeo interferon-alfa misturado foi amplificada por PCR usando polimerases Herculase (Stratagene) ou Phusion (Finnzyme) para introduzir sítios de restrição NdeI e NotI nas regiões flanqueadoras. O produto de PCR foi purificado com o kit de purificação Qiagen PCR, digerido com enzimas NdeI e NotI (NEB), e separado em um gel de agarose 1%. A banda apropriada (-520 bp) foi excisada e DNA extraído com o kit de extração Qiagen Gel. O DNA inserido assim obtido foi ligado em um derivado do vetor pCMV-Mkan (Punnonen J. *et al.*, PCT Publication WO 2004/007664) que contém um promotor de CMV para dirigir expressão de interferon, uma seqüência sinal tipo IFNa5 no término N do inserto, uma etiqueta E (GAPVPYPDPLEPR; SEQ ID NO:334) e uma etiqueta S (KETAAAKFERQHMDS; SEQ ID NO:335) no término C do inserto, e um marcador de canamicina para seleção em *E. coli*. A ligação resultante foi dessalinizada com o kit de purificação Qiagen PCR, ressuspensa em um tampão 10mM Tris pH 8,0 e 1-2 1.1.1 foram eletroporados em células competentes para XL1-Blue Electroporation (Stratagene) como especificado pelo fornecedor.

Um dia antes de transfecção, $5-8 \times 10^6$ COS-7 células foram inseminadas em um frasco T175 em 35 ml de DMEM suplementado com antibióticos e 10% de Soro Bovino Fetal (PBS; Hyclone). Logo antes da transfecção, o meio foi aspirado e substituído por 35 ml de OptiMEM (Gibco/Invitrogen) suplementado com antibióticos depois de um único

enxágüe com 10 ml de OptiMEM. Para cada frasco T175, a mistura de transfecção foi preparada como segue: 1 ml OptiMEM + 50ul de Reagente de Transfecção Fugene6 (Roche Diagnostics) foi incubado por 5 min em temperatura ambiente no momento em que 10 µg de DNA livre de endotoxina (maxiprep livre de endotoxina de Qiagen, preparado como descrito no protocolo fornecido pelo fabricante) foi adicionado e a mistura foi incubada por um adicional de 30 min em temperatura ambiente antes de ser adicionada às células. O sobrenadante bruto foi coletado em 24h, clarificado por centrifugação a 1000 rpm por 10 min e armazenado a -80°C.

O polipeptídeo interferon foi purificado a partir do sobrenadante bruto usando o sistema AKTA Explorer HPLC (Amersham). Cerca de 140 ml (o sobrenadante de quatro frascos T175) foi carregado em uma coluna de etiqueta E (módulo RPAS Purification, Amersham 71-5000-87) que havia sido pré-equilibrada com PBS. Primeiro a coluna foi lavada com 4 volumes de coluna de PBS pH 7,4, seguido por 3 volumes de coluna de Tampão B1 (20 mM de NaOAc, 150 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, pH 5,0). A proteína foi eluída usando uma eluição em etapas de tampão B2 e pH baixo (30 mM de ácido cítrico, 150mM de NaCl, 1mM de EDTA, pH 3,0) por 3 volumes de coluna. O principal pico de absorção de UV (aprox. 6 ml) foi coletado em 700 µl de 1 M Tris pH 8,0 para neutralizar o pH, e armazenado a 4°C. A amostra protéica teve o tampão trocado para 20 mM de Tris pH 8,0 em Água Estéril para Irrigação (WFI; B. Braun Medical Inc.) por diálise usando uma gaveta / lâmina de diálise de 10 kDa MWCO Pierce e subsequente concentrada usando uma unidade de Amicon (10 kDa MWCO) por centrifugação a 3500 rpm por 15 mins a 4°C. A concentração de proteína foi medida usando o kit de ensaio de proteína BCA usando BSA (Pierce cat #23210) como um padrão e formulada em 5% de BSA / PBS pH 6,5 e aliqüotada para armazenamento a -80°C.

III. ENSAIOS DE ATIVIDADE

Ensaio de Ligação IFNAR

Ligação de um polipeptídeo interferon-alfa ao receptor de interferon-alfa humano (IFNAR) pode ser determinada usando um ensaio de ligação competitiva por fluxo citométrico empregando uma linhagem celular de linfoma humano (Daudi) como uma fonte de célula expressando IFNAR, um polipeptídeo IFN-alfa biotinilado de referência como traçador, e estreptavidina conjugada a ficoeritrina (SA-PE) para detecção.

Resumidamente, células Daudi são incubadas com várias concentrações do polipeptídeo não marcado a ser testado (polipeptídeo "competidor") por aproximadamente quatro horas na presença de um polipeptídeo IFN-alfa biotinilado de referência (polipeptídeo "traçador") em uma concentração fixa igual a seu K_D . A quantidade de polipeptídeo traçador que permanece ligada a IFNAR em cada concentração de polipeptídeo competidor é então determinada por coloração com SA-PE e verificando por citometria de fluxo. A concentração de polipeptídeo competidor que reduz a ligação de traçador em 50% (o valor de EC_{50}) é diretamente relacionada à afinidade de ligação intrínseca do polipeptídeo competidor pelo receptor de interferon-alfa.

A linhagem celular de linfoma de célula b humano Daudi pode ser obtida a partir da American Tissue Culture Collection (ATCC #CCL-213). Ensaio de ligação de competição são realizados em células Daudi que são mantidas em cultura por menos do que 30 dias. As células Daudi são cultivadas em meio RPMI1640 completo (BioWhittaker #BE12-702F1U1) contendo 10% de soro bovino fetal (Hyclone, #SH30071.03), glicose 4,5 g/L (Sigma #G8769, 450 g/L), piruvato de sódio 1 mM (Gibco, #11360-039, 100 mM), penicilina (100 U/ml) e estreptomicina (100 mg/ml). As células são mantidas em uma incubadora umidificada de 37°C com 5% CO₂ em uma densidade celular entre $0,5 \times 10^6$ e 2×10^6 células/mL pela adição de meio fresco 2-3 vezes por semana e substituição de meio uma vez por semana.

Polipectídeo traçador é preparado por biotinilação de um polipeptídeo IFN-alfa de referência (tal como, por exemplo, IFN-alfa humano 2a) usando o Kit de Biotinilação de Fase Sólida EZ-Link® NHS-PEO (Pierce Biotechnology, Inc., product # 21450) usando o protocolo fornecido pelo fabricante. Os moles de biotina por mole de polipeptídeo traçador é quantificado usando o Kit de Quantificação EZ Biotin (Pierce Biotechnology, Inc., produto # 28005) usando o protocolo fornecido pelo fabricante. O KD de ligação de polipeptídeo traçador com células Daudi cells é determinado incubando células Daudi com quantidades variadas de polipeptídeo traçador e tratando as células com SA-PE (disponível a partir de BD Pharmingen, produto #554061 ou Dako, produto #R0438). A intensidade de fluorescência média (MFI) para uma concentração particular de traçador é representativa da quantidade de ligante ligado por célula. O perfil detectado com SA-PE apenas é subtraído dos valores de MFI obtidos e estes valores são então plotados versus concentração de traçador para produzir uma curva de saturação-ligação a partir da qual o KD é calculado usando regressão não linear, ajuste de curva de um sítio. Este KD é usado como a concentração de traçador em ensaios de ligação competitiva subsequentes.

Para o ensaio de ligação por competição, células Daudi são emplantadas em uma densidade de 200.000 células por 50 μ l por poço em uma placa de ensaio de fundo redondo de 96 poços (tal como VWR, #29442066) em salina tamponada com fosfato (PBS) mais 2% de soro bovino fetal (FBS). Entre 8 e 12 diluições de duas vezes do polipeptídeo competidor, variando de, por exemplo, 4 μ M a 1 pM, são preparadas. Cem microlitros das preparações de competidor diluídas 2X são transferidas para as placas de células para gerar uma concentração final de competidor em cada poço de, por exemplo, 2 1.1M a 0,5 pM. Cinquenta microlitros de polipeptídeo traçador biotinilado a 4X o KD (como descrito acima) é adicionada aos 150 μ l de células mais competidor, para gerar uma concentração final de 1X o KD no ensaio. As

placas são incubadas a 4°C por 4 horas com agitação intermitente em um agitador orbital. As células são então lavadas com PBS mais 2% de BS antes de coloração ser realizada usando 50 µl de SA-PE (uma diluição de 25 vezes de BD Pharmingen #554061 ou uma diluição de 40 vezes de Dako #R0438) por 30 minutos em gelo no escuro. Células são subsequentemente lavadas duas vezes com PBS mais 2% de FBS antes de aquisição por citometria de fluxo (FacsCalibur, BD Bioscience) usando um auto-amostrador de múltiplos poços (BD Bioscience), aplicativo computacional CellQuestPro (BD Bioscience) e aplicativo computacional gerenciador de placa de múltiplos poços, MPM ver3.1 (AMS Cytex ou BD Bioscience).

O MFI de base (definido como o MFI de células coradas com SA-PE na ausência de traçador ou competidor) é subtraído do MFI gerado em cada concentração de competidor. Os valores resultantes são plotados como uma função da concentração de competidor, e valores de EC_{50} são determinados usando uma equação de análise de ligação de competição em um sítio por regressão não linear.

Ensaio Antiviral HeLa-EMCV

Abaixo é fornecido um ensaio exemplar para atividade antiviral de polipeptídeos e conjugados de interferon-alfa da invenção. O ensaio é um ensaio dose-resposta baseado na célula usado para acessar a potência antiviral de uma droga, e é algumas vezes referido como ensaio de “proteção de efeito citopático” (ou PCPE), também chamado ensaio de inibição do efeito citopático (CPE). Resumidamente, células são incubadas com droga e expostas a vírus. Na ausência de droga, células expostas a vírus morrem. Com concentrações crescentes de droga, uma crescente proporção de células sobrevive. O número de células sobreviventes pode ser medido diretamente (por exemplo, por contagens visuais) ou indiretamente estimando taxa metabólica. Por exemplo, corantes metabólicos tal como MTT ou WST-1 podem ser usadas como uma medida indireta da sobrevivência celular.

Células vivas metabolizam tais corantes para formar produtos metabólicos que podem ser quantificados por espectrofotometria (densidade ótica).

Materiais e Reagentes:

5 Células HeLa: Linha de célula de carcinoma cervical humano (ATCC # CCL-2). A linha de célula HeLa foi derivada de um adenocarcinoma cervical de uma fêmea de 35 anos de idade. As células HeLa são relatadas por conter seqüências de papilomavírus humano (HPV-18). A linha de célula foi recebida de ATCC na transição número 107.

10 Células L-929: Linha de célula de fibroblasto de murino (ATCC # CCL-1). A linha de célula L-929 é um clone de célula único isolado da passagem 95nd da linhagem parental, linhagem L, em 1948. Linhagem L foi isolada a partir do tecido subcutâneo areolar e adiposo de um camundongo C[3]H/Na macho de 100 dias normal.

15 Vírus da Encefalomiocardite (EMCV): linhagem adaptada de cultura de tecido (ATCC # VR-129B). Uma linhagem adaptada de cultura de tecido de vírus de encefalomiocardite (EMCV) foi adquirida de ATCC (# VR-129B). Para o ensaio antiviral HeLa, o estoque viral de alto título foi produzido em células L929. O título viral do estoque viral produzido por L929 foi $4,0 \times 10^8$ PFU/ml baseado nos resultados de um ensaio de placa em
20 células L929.

MEM Completo:

Meios Essenciais Mínimos (MEM, Gibco Cat. No. 10370-021)

10% de Soro Bovino Fetal (FBS, Hyclone Cat. No. SH30071.03)

1 X Penicilina-estreptomicina-glutamina (PSG, Gibco Cat. No. 10378-016)

25 1mM de piruvato de sódio (Gibco Cat. No. #11360-070)

MEM Soro Reduzido:

Meios Essenciais Mínimos (MEM, Gibco Cat. No. 10370-021)

2% de Soro Bovino Fetal (FBS, Hyclone Cat. No. SH30071.03)

1 X Penicilina-estreptomicina-glutamina (PSG, Gibco Cat. No. 10378-016)

1mM de piruvato de sódio (Gibco Cat. No. #11360-070)

Tripsina/EDTA (Gibco Cat. No. 25300-054)

WST-1 (Roche; Cat. No. 1 644 807)

Células HeLa foram mantidas em MEM Completo a 37°C em
5 uma incubadora CO₂ 5% umidificada. As células foram coletadas com
tripsina e separadas duas vezes semanalmente quando confluentes com uma
densidade final de 2-4 x 10⁶ células por 25 ml em um frasco T175. Um dia
antes do ensaio, as células foram tripsinizadas e insemnadas dentro de novos
frascos T175 em uma densidade final de 6 x 10⁶ células por 25 ml para
10 assegurar que células estivessem em fase log antes do ensaio.

Procedimento de ensaio antiviral HeLa-EMCV:

No dia um do ensaio, células HeLa de fase log foram coletadas
com tripsina, ressuspensas em MEM Soro Reduzido e concentradas por
centrifugação. Os conglomerados celulares, correspondendo a 5 frascos de
15 células T175, foram ressuspensos em 10 ml de MEM Soro Reduzido, filtrados
através de um coador celular de Nylon de 40 micron e contados com um
Contador Coulter. Viabilidade celular foi determinada por exclusão por azul
de tripano com um hemocitômetro. As células foram ressuspensas em MEM
Soro Reduzido para uma densidade final de 1 x 10⁵ células/ml. Com
20 microlitros das células diluídas foram adicionados em cada poço de placas de
um ensaio 96- poços (1 x 10⁴ células/poço) e as placas foram incubadas a
37°C em uma incubadora CO₂ 5% umidificada por 24 horas.

As potências de interferons-alfa “referência” e polipeptídeos
interferon-alfa da invenção (também chamados “amostras teste”) foram
25 determinadas por análise dose-resposta. Em geral, foram 9 amostras teste e
um IFN-alfa de referência por placa. Cada amostra foi testada como uma
curva única em placas em duplicata por ensaio. Foram testadas quatro
referências diferentes por ensaio, 2 testadas em duplicata e uma em replicatas
de 6 para assegurar qualidade e desempenho consistentes de ensaio. Dois

ensaios com 2 operadores diferentes foram realizados por semana, e duas semanas de ensaios foram realizadas no total, para um total de quatro ensaios separados. Em cada semana, os dois ensaios tiveram arranjos diferentes de amostras e referências por placa, para controlar quaisquer efeitos devido à localização da amostra. As curvas dose-resposta para os IFN-alfas de referência geralmente consistiram de 8 diluições de cinco vezes, com as diluições iniciais variando, dependendo da referência, de 100 ng/ml a 1 ng/ml. As diluições finais então variariam de 0,0013 ng/ml a 0,00001 ng/ml. Para as amostras teste de IFN-alfa, as diluições de cinco vezes variaram de 1 ng/ml a 0,00001 ng/ml. Oito poços de células foram tratados com vírus mas nenhum IFN-alfa e oito células sozinhas foram incluídas em cada placa como controles.

As diluições de IFN-alfa foram preparadas usando MEM Soro Reduzido. Cem microlitros das preparações de IFN-alfa diluídas foram transferidos para placas de ensaio. As placas de ensaio foram incubadas a 37°C em uma incubadora CO₂ 5% umidificada por 16 horas.

No dia três, as células foram desafiadas com vírus EMC. Meio foi aspirado de cada poço da placa de ensaio. O estoque EMCV foi diluído 1:167 em MEM+ 2% FBS. Cem microlitros do vírus diluído, correspondendo a 3×10^5 de partículas virais foram adicionados a cada poço. As células foram incubadas com vírus a 37°C em uma incubadora CO₂ 5% umidificada por 24 horas.

No dia quatro, o número de células viáveis em cada poço foi quantificado por WST-1. O reagente de WST-1 foi diluído 1:2,3 em MEM Soro Reduzido, 13 µl do reagente de WST-1 diluído foram adicionados a cada poço contendo 100 µl de meio mais vírus ou meio apenas, para uma diluição final de 1:20. As placas foram incubadas a 37°C em uma incubadora CO₂ 5% umidificada por 60 minutos. O número de células viáveis em cada poço foi quantificado medindo OD a 450 nm em um leitor de placa.

Análise:

A potência antiviral do IFN-alfa de referência e amostras de teste foram calculadas com a equação:

Potência antiviral = $(\text{Células viáveis}_{\text{C+I+V}} - \text{Células viáveis}_{\text{C+V}}) / (\text{Células viáveis}_{\text{C+I}} - \text{Células viáveis}_{\text{C+V}}) * 100\%$

onde células C+V= +EMCV, células C+I= +IFN- α , e células C+I+V= +IFN- α +EMCV

Curvas dose-resposta foram analisadas por regressão não linear usando GraphPad Prism 4 (GraphPad Software Inc.) A equação seguinte foi usada para os ajustes de curva:

$$Y = \text{Fundo} + \frac{(\text{Topo} - \text{Fundo})}{1 + 10^{(\text{LogEC50} - X) \cdot \text{HillSlope}}}$$

Fundo é o valor de Y no platô de fundo; Topo é o valor de Y no platô de topo, e LogEC50 é o valor de X quando a resposta está no meio do caminho entre Fundo e Topo. O método de Levenberg-Marquardt foi usado como algoritmo de otimização.

Ensaio de diferenciação T_H1

Abaixo é fornecido um ensaio exemplar para atividade de diferenciação T_H1 de polipeptídeos e conjugados de interferon-alfa da invenção.

Procedimento de Ensaio:

Camadas leuco-plaquetárias humanas (25-30 ml) contendo leucócitos e eritrócitos preparados a partir de 500 ml de sangue foram coletados de Stanford Blood Bank no dia da iniciação do ensaio (um dia antes do dia do ensaio) e mantidos a temperatura ambiente durante a noite. Cada camada leuco-plaquetária foi cuidadosamente transferida para um frasco T175 e diluída para 100 ml com PBS. Para cada camada leuco-plaquetária, 13 ml de Histopaque/Ficoll (Sigma H8889) foram pipetados dentro de 4 tubos de centrífuga de 50 ml, e 25 ml da amostra de sangue diluída foram cuidadosamente sobrepostos no topo do Histopaque/Ficoll sem romper

interface. Os tubos foram então centrifugados (20°C, 2500 rpm) por 20 minutos. Usando pipetas de transferência de plástico de 3 ml a camada de célula mononuclear contendo PBMCs foi transferida para dois tubos cônicos de 50ml (células de 2 tubos Histopaque/Ficoll/ camada leuco-plaquetária para um tubo). Os PBMCs foram então diluídos para tubo/50ml com PBS e centrifugados (20°C, 1000 rpm) por 10 minutos para remover plaquetas. Depois da remoção de PBS, os PBMCs e RBCs remanescentes foram misturados para prevenir agregação. Dez milímetros de tampão lise RBC (tampão cloreto de amônio) foram adicionados e dois tubos de células foram combinados em um tubo. Cada tubo, agora contendo o PBMC total e RBC isolado de um doador, foi incubado a temperatura ambiente por 10 min. Coágulos potenciais de células sanguíneas foram removidos filtrando as células com um coador celular (70µm, Falcon Cat. No. 2350). PBS foi adicionado a um volume total de 50 ml seguido por centrifugação (20°C, 1000 rpm) por 10 minutos. O número de células foi finalmente contado usando um hemocítômetro.

Em seguida, uma fração de cada preparação PBMC foi pré-coada e analisada por FACS para selecionar preparações PBMC com uma porcentagem de células T_H0 naïve acima de 15%. Trezentos microlitros de PBMCs foram coados com 20 µl de FITC-conjugado anti-humano CD45RA (Pharmigen, Cat. No. 555488), 20 µl de Cy-cromo conjugado anti-humano CD4 (Pharmigen, Cat. No. 555348), 5 µl de PE-conjugado anti-humano CD8 (Pharmigen, Cat. No. 555367), 5 µl de PE-conjugado anti-humano CD14 (Pharmigen, Cat. No. 555398), e 5 µl de PE-conjugado anti-humano CD20 (Pharmigen, Cat. No. 555623), e incubados no gelo por 45 minutos. As células foram lavadas com PBS, ressuspensas em 1 ml de PBS, e filtradas com um coador celular de 40 µm (Falcon, Cat. No. 2340). As porcentagens de células T_H0 naïve (positiva para CD4 e CD45RA e negativa para CD8, CD14, CD20) foram quantificadas por FACS, e preparações PBMC com mais do que

15% de células T_H0 naïve foram selecionadas para o ensaio.

As preparações PBMC selecionadas foram coadas com 5000 µl de FITC-conjugado anti-humano CD45RA, 500 µl de Cy-cromo conjugado anti-humano CD4, 200 µl de PE-conjugado anti-humano CD8, 50 µl de PE-conjugado anti-humano CD14, e 50 µl de PE-conjugado anti-humano CD20, e incubadas no gelo por 60 minutos. As células foram lavadas com PBS, PI foi adicionado, e as células foram diluídas com 10ml de PBS seguido por filtração com um coador celular de 40 µm. As células foram classificadas por FACS, 1 x 10⁴ células T_H0 naïve (positiva para CD4 e CD45RA e negativa para CD8, CD14, CD20) foram transferidas por MOFLO dentro de cada poço da placa de fundo redondo de 96 poço, contendo 160 µl de DMEM mais Penicilina-estreptomicina mais 2 mM de Glutamina e 10% de Soro Bovino Fetal (FBS, Hyclone Cat. No. SH30071.03).

Um vírgula sete microlitros de expansor de célula T Dynabeads CD3/CD28 (Dynal, Cat. No. 111,32) foram adicionados a cada poço. O efeito estimulador do Dynabeads foi calibrado antes do experimento para evitar variância muito-a-muito. Em seguida 20 µl/poço de amostras de proteína foram adicionados a placas de ensaio. Geralmente, variações de concentrações para padrões IL-4 e IL-12 (obtidos de R&D Systems) foram de 0,04 pg/ml a 10 ng/ml, e variações de concentrações para amostras teste de IFN-alfa e amostras referência de IFN-alfa foram de 0,76 pg/ml a 200 ng/ml.

As células foram incubadas a 37°C em uma incubadora CO₂ 5% umidificada por 6 dias. Sobrenadantes de cada poço foram colhidos para determinar o grau de diferenciação T_H1 através da quantificação do conteúdo IFN-γ, usando um ELISA padrão (R&D Systems, Cat. # DIF50).

Análise:

Resposta = concentrações de IFN-γ em pg/ml

A equação seguinte foi usada para ajuste de curva:

$$Y = Fundo + \frac{(Topo - Fundo)}{1 + 10^{(LogEC50 - X) \cdot HillSlope}}$$

A variável Fundo é o valor Y no platô de fundo; Topo é o valor Y no platô de topo, e LogEC50 é o valor X quando a resposta está na metade do caminho entre Fundo e Topo. O método Levenberg-Marquardt foi usado como algoritmo de otimização.

5 Ensaio de Antiproliferação Daudi

Abaixo é fornecido um ensaio exemplar para atividade antiproliferativa de polipeptídeos e conjugados de interferon-alfa da invenção.

Materiais:

10 Células Daudi: células de linfoma de Burkitt humano (ATCC Número: # CCL-213).

RPMI Completo:

RPMI 1640 (RPMI, Gibco Cat. No. 11875-143)

10% de Soro Bovino Fetal (FBS, Hyclone Cat. No. SH30071.03)

1 X Penicilina-estreptomicina-glutamina (PSG, Gibco Cat. No. 10378-016)

15 Células Daudi de linfoma de Burkitt humano crescidas em suspensão foram mantidas em frascos de tecido de cultura T175, contendo 50ml de RPMI completo a 37°C em uma incubadora CO₂ 5% umidificada. As células foram separadas 1:10 quando confluentes.

Procedimento de ensaio:

20 Células Daudi foram giradas para baixo e lavadas com 1xPBS. O número de células foi ajustado para 10⁵ células/ml. 80 µl de meio de cultura foi adicionado a cada poço na placa de fundo redondo de 96 poços seguido pela transferência de 100 µl de células (10⁴ células/ poço) para cada poço.

25 Onze diluições do material referência de IFN-alfa e amostras teste de IFN-alfa,

variando de 200 ng/ml a 0,2 pg/ml (diluições de 4 vezes), foram preparadas em placas de diluição usando meio de cultura. Vinte µl das preparações de IFN-alfa diluídas foram então transferidos para placas de ensaio.

As células foram incubadas a 37°C em uma incubadora CO₂ 5% umidificada. Depois de 48 horas, 1µCi de metil-³H timidina (Amersham Pharmacia, Cat. No. TRK758) foi adicionado a cada poço seguido por incubação por 24 horas a 37°C em uma incubadora CO₂ 5% umidificada. As células foram coletadas no dia seguinte e incorporação de timidina foi determinada.

Alternativamente, o ensaio de antiproliferação Daudi pode ser realizado medindo o número de células Daudi viáveis, metabolicamente ativas baseado na quantidade de ATP presente em um poço de cultura seguindo tratamento com interferon. Neste procedimento, 8000 células Daudi são emplacadas em um volume de 50 µl em uma placa de fundo redondo de 96 poços. As células são permitidas incubarem a 37°C por 2 horas em uma incubadora CO₂ 5% antes da adição das diluições de interferon. Os interferons são diluídos 6 vezes (9 pontos) geralmente começando de 5-10 ng/ml. Seguindo a adição dos interferons, as células são incubadas por 72 horas a 37°C em uma incubadora CO₂ 5% umidificada. O número de células viáveis em cada poço é então determinado pela adição de 100 µl de CellTiter-Glo™ (Promega, cat #G7572). As células mais o reagente CellTiter-Glo™ são misturados por 2 minutos e incubados a temperatura ambiente no escuro por 30-60 minutos. A quantidade de sinal luminescente para cada poço é determinada usando um instrumento Analyst HT.

Análise:

O EC₅₀ de IFN-alfa referência e amostras foram calculados usando a equação:

$$Y = Fundo + \frac{(Topo - Fundo)}{1 + 10^{(LogEC50 - X) \cdot HillSlope}}$$

onde Fundo é o valor Y no platô de fundo; Topo é o valor Y no platô de topo, e LogEC50 é o valor X quando a resposta está na metade do caminho entre Fundo e Topo. O método Levenberg-Marquardt foi usado como algoritmo de otimização.

EXEMPLO 1: DETERMINAÇÃO DOS RESÍDUOS SUPERFÍCIE-ACESSÍVEIS DE INTERFERONS-ALFA

Exposição de superfície de resíduos de interferon- α humano 2a

Baseado nas estruturas 24 NMR de interferon-alfa humano 2a
 5 relatado por Klaus et al., J. Mol. Biol., 274: 661-675 (1997), a ASA fracional de cadeias laterais foi calculada. A numeração de seqüência usada abaixo é baseada na seqüência madura da proteína interferon-alfa 2a humana (identificada neste lugar como SEQ ID NO:322). É observado que esta estrutura conte, duas pontes dissulfeto envolvendo Cis1-Cis98 e Cis29-
 10 Cis138, respectivamente. Computando a ASA e a ASA fracional e tomando a média das 24 estruturas, focando na ASA das cadeias laterais, foi determinado que os seguintes resíduos têm mais do que 25% de ASA fracional: D2, L3, P4, Q5, T6, H7, S8, L9, G10, R12, R13, M16, A19, Q20, R22, K23, I24, S25, L26, F27, S28, L30, K31, R33, H34, D35, G37, Q40, E41, E42, G44, N45,
 15 Q46, Q48, K49, A50, E51, E58, Q61, Q62, N65, S68, T69, K70, D71, S73, A74, D77, E78, T79, L80, D82, K83, T86, Y89, Q90, N93, D94, E96, A97, V99, I100, Q101, G102, V103, G104, T106, E107, T108, P109, L110, M111, K112, E113, D114, L117, R120, K121, Q124, R125, T127, L128, K131, E132, K133, K134, Y135, S136, P137, C138, A145, M148, R149, S152,
 20 L153, N156, Q158, E159, S160, L161, R162, S163, K164 e E165, com numeração de posição em relação àquela da seqüência de interferon-alfa 2a identificada neste lugar como SEQ ID NO:322.

Os seguintes resíduos foram determinados terem em média mais do que 50% de ASA fracional: D2, L3, P4, Q5, T6, H7, S8, L9, R12,
 25 R13, M16, A19, S25, F27, S28, K31, R33, H34, D35, G37, E41, G44, N45, Q46, Q48, K49, N65, K70, A74, D77, E78, T79, D82, K83, T86, Y89, Q90, N93, D94, I100, Q101, G102, G104, T106, E107, T108, P109, L110, E113, D114, L117, R120, K121, Q124, R125, L128, K131, E132, K134, P137, R149, E159, L161, R162, S163, K164 e E165, com numeração de posição em

relação àquela da sequência de interferon-alfa 2a identificada neste lugar como SEQ ID NO:322.

Exposição de superfície de resíduos correspondente a SEQ ID NO:1

Devido a uma inserção de um aminoácido depois da posição
 5 44 dos 2 subtipos do interferon-alfa humano - tal como, por exemplo, interferon-alfa 2b (SEQ ID NO:321) e interferon-alfa 2a (SEQ ID NO:322) – em muitas seqüências de interferon-alfa, incluindo todas as seqüências de interferon-alfa humano conhecidas (à parte dos 2 subtipos de IFN-alfa) e certos polipeptídeos da invenção, a numeração da posição de resíduos
 10 superfície-expostos será mudada por um resíduo passado da posição número 44, por exemplo, nas seqüências mostradas na Figura 1 de alinhamento, em relação à numeração da sequência denominada hIFNalfa 2b (SEQ ID NO:321).

Baseado na análise acima, as posições seguintes, numeradas
 15 em relação a SEQ ID NO:1, são consideradas contendo resíduos de aminoácidos tendo mais do que 25% de ASA fracional: posições 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 16, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 33, 34, 35, 37, 40, 41, 42, 44, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 59, 62, 63, 66, 69, 70, 71, 72, 74, 75, 78, 79, 80, 81, 83, 84, 87, 89, 90, 91, 94, 95, 97, 98, 100, 101, 102, 103, 104, 105,
 20 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 118, 121, 122, 125, 126, 128, 129, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 146, 149, 150, 153, 154, 157, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, e 166.

Da mesma maneira, as posições seguintes, de novo numeradas em relação a SEQ ID NO:1, são consideradas contendo resíduos de
 25 aminoácidos tendo mais do que 50% de ASA fracional de sua cadeia lateral: posições 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 16, 19, 25, 27, 28, 31, 33, 34, 35, 37, 41, 44, 46, 47, 49, 50, 66, 71, 75, 78, 79, 80, 83, 84, 87, 90, 91, 94, 95, 101, 102, 103, 105, 107, 108, 109, 110, 111, 114, 115, 118, 121, 122, 125, 126, 129, 132, 133, 135, 138, 150, 160, 162, 163, 164, 165, e 166.

EXEMPLO 2: ATIVIDADES ANTIVIRAIS DE POLIPEPTÍDEOS INTERFERON-ALFA

O principal desafio técnico com HCV é que o vírus não pode ser crescido *in vitro* e foi apenas recentemente cultivado em modelos animais tratáveis. Existem, entretanto, vírus que se replicam *in vitro* que são considerados como sendo substitutos úteis para replicação viral de HCV. Ensaio substitutos *in vitro* acreditados serem preditivos de atividade antiviral de HCV *in vivo* incluem os ensaios descritos na seção Materiais e Métodos acima, que medem a capacidade de moléculas teste para proteger células do efeito citopático (CPE) da infecção viral, usando vírus de Encefalomiocardite (EMCV) na linhagem de células HeLa derivada de carcinoma cervical.

Figura 3 mostra atividade antiviral em um ensaio HeLa/EMCV, expressa como EC₅₀ (ng/ml), para os seguintes polipeptídeos exemplares da invenção: M04 (SEQ ID NO:262); M05 (SEQ ID NO:266); M23 (SEQ ID NO:232); M45 (SEQ ID NO:88); M01 (SEQ ID NO:312); M20 (SEQ ID NO:297); M27 (SEQ ID NO:167); M09 (SEQ ID NO:107); M02 (SEQ ID NO:208); M33 (SEQ ID NO:94); M37 (SEQ ID NO:141); M30 (SEQ ID NO:46); M22 (SEQ ID NO:171); M24 (SEQ ID NO:310); M44 (SEQ ID NO:176); M31 (SEQ ID NO:26); M10 (SEQ ID NO:89); M14 (SEQ ID NO:296); M03 (SEQ ID NO:148); M46 (SEQ ID NO:18); M26 (SEQ ID NO:10); M21 (SEQ ID NO:87); M38 (SEQ ID NO:103); M28 (SEQ ID NO:234); M19 (SEQ ID NO:30); M11 (SEQ ID NO:179); M34 (SEQ ID NO:2); M07 (SEQ ID NO:260); M18 (SEQ ID NO:306); M40 (SEQ ID NO:140); M16 (SEQ ID NO:127); M25 (SEQ ID NO:293); M29 (SEQ ID NO:195); M36 (SEQ ID NO:191); M06 (SEQ ID NO:263); M32 (SEQ ID NO:1); M39 (SEQ ID NO:298); M42 (SEQ ID NO:24); M08 (SEQ ID NO:258); M35 (SEQ ID NO:124); M41 (SEQ ID NO:7); M12 (SEQ ID NO:9); M17 (SEQ ID NO:303); e M43 (SEQ ID NO:6), quando comparada com polipeptídeos interferon-alfa de referência huIFNa-2a (SEQ ID NO:322)

e hulFNa-2b (SEQ ID NO:321).

EXEMPLO 3: PEGUILAÇÃO DE POLIPEPTÍDEOS INTERFERON-ALFA

Os seguintes fornecem procedimentos exemplares para preparar conjugados da invenção.

5 *PEGuilação-Cis*

Um polipeptídeo da invenção que contém uma cisteína livre pode ser cisteína-PEGuilado como segue. O polipeptídeo é primeiro parcialmente reduzido com uma concentração equimolar de TCEP (Triscarboxietilfosfina) a 4°C por 30 min em 50 mM MÊS, 100 mM NaCl, pH
 10 6,0. O polipeptídeo reduzido é então reagido com um excesso molar de 4 vezes de reagente mPEG-MAL (com uma unidade PEG tal como um mPEG linear de 20 kDa ou 30 kDa, ou um mPEG2 ramificado de 40 kDa) por 1h a 4°C sob as mesmas condições. A mistura de reação PEGuilada é carregada em uma coluna SP-Sefarose HP equilibrada com 50mM de MES, pH 6,0, 100mM
 15 de NaCl. Depois de uma etapa de lavagem 10 CV (volume de coluna) um gradiente de 0-600 mM de NaCl é aplicado para fracionar as frações PEGuiladas e não PEGuiladas. Frações são coletadas e alíquotas são analisadas por SDS-PAGE. Frações contendo espécies monoPEGuiladas são agrupadas e formuladas para ensaios para atividade de interferon-alfa como
 20 descrito acima.

PEGuilação N-terminal

PEGuilação N-terminal com mPEG-butiraldeído (tendo uma unidade PEG tal como um mPEG linear de 20 kDa ou 30 kDa, ou um mPEG2 ramificado de 40 kDa) pode ser realizada a 4°C usando um excesso molar de
 25 5 vezes de reagente:polipeptídeo PEG por 4-8 horas em 50 mM de MES, pH 5,5, 100 mM de NaCl, e 20 mM de cianoborohidreto de sódio, ou em 50 mM de acetato de sódio, pH 5,5, 100 mM de NaCl, e 20 mM de cianoborohidreto de sódio. Conjugados são isolados por cromatografia sobre uma coluna SP-Sefarose HP equilibrada com 50mM de MES, pH 5,5, 100mM de NaCl,

usando um gradiente de 0-600 mM de NaCl em 50mM de MES, pH 5,5. Frações contendo espécies monoPEGuiladas são agrupadas e formuladas para ensaios para atividade de interferon-alfa como descrito acima, e podem ser adicionalmente caracterizadas, por exemplo, usando HPLC analítico, análise

5 de aminoácidos e/ou espectrometria de massa MALDI-TOF.

PEGuilação de Lisina

PEGuilação de lisina pode ser realizada usando um procedimento baseado naquele descrito por Foser et al. (2003) Protein Expression & Purification 30:78-87. Resumidamente, o polipeptídeo é

10 reagido com um reagente de mPEG2-NHS (tal como, um mPEG linear de 20 kDa ou 30 kDa, ou um mPEG2 ramificado de 40 kDa) em uma proporção molar de 1:3 de polipeptídeo:PEG em 50 mM de tampão de borato, pH 9,0, por 2 h a 4°C. Conjugados são isolados por cromatografia de troca catiônica usando SP-Sefarose HP. Frações contendo espécies monoPEGuiladas podem

15 ser combinadas e formuladas para ensaios de atividade de interferon-alfa como descrito acima, e podem ser adicionalmente caracterizadas por análise de aminoácidos e/ou espectrometria de massa MALDI-TOF.

EXEMPLO 4: ENSAIOS *IN VIVO*

Medidas de perfis farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD) de um

20 *polipeptídeo ou conjugado da invenção*

Medida de meia vida biológica ou no soro pode ser realizada de diversas formas descritas na literatura. Por exemplo, meia vida biológica pode ser determinada usando um método ELISA para detectar níveis de interferon-alfa no soro depois de por exemplo administração subcutânea ou

25 intramuscular. Uso de um método ELISA para determinar a farmacocinética de interferon-alfa administrado subcutaneamente é por exemplo descrito por Rostaing et al. (1998), J. Am. Soc. Nephrol. 9(12): 2344-48. Merimsky et al. (1991), Cancer Chemother. Pharmacol. 27(5); 406-8, descrevem a determinação do nível no soro de um interferon-alfa administrado

intramuscularmente.

Por exemplo, os perfis farmacocinético (PK) e farmacodinâmico (PD) de um conjugado da invenção podem ser estudados em macacos *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) de acordo com o procedimento seguinte. Animais fêmeas de três a quatro anos de idade com um peso médio de 5-6 kg são usados no estudo. Animais são aclimatizados por um mínimo de 6 semanas entre a chegada e o início do tratamento com um período mínimo de 3 semanas de aclimatização para estudar condições de alojamento. Eles são alojados unicamente em gaiolas aramadas de aço inoxidável (pelo menos 540 x 810 x 760 mm) e são mantidos em uma dieta de primata comercial completa expandida (100 gramas/animal;dia) analisado para a ausência de contaminantes químico e bacteriano. Em adição, animais recebem fruta diariamente (maça ou banana). Animais são jejuados antes de todos os procedimentos requerendo anestesia.

Três dias antes da iniciação do estudo e no dia da iniciação do estudo antes da administração dos compostos, amostras de sangue são coletadas de todos os animais. Do começo ao fim do estudo, amostras de sangue (1 ml de todo o sangue) são retiradas de uma veia femoral ou cefálica/safenosa do animal retido manualmente não anestesiado. O regime de alimentação normal é mantido durante coleta. Amostras são coletadas em tubos sem anticoagulante, seguido por centrifugação a 3000 rpm (cerca de 1760 g) por 10 minutos a 4°C. As amostras de soro são então separadas em duas alíquotas (aproximadamente 200 µl cada) e armazenadas a -20°C.

Antes da iniciação do estudo, o conjugado da invenção é formulado em 20 mM de acetato de sódio (pH 6,0) e 140 mM de cloreto de sódio. Na iniciação do estudo, o conjugado é administrado uma vez por animal a ou 30 mcg conjugado/kg peso animal (quatro animais), ou 300 mcg/kg (quatro animais), usando uma seringa estéril e agulha introduzida subcutaneamente depois de desinfecção local com uma solução aquosa de

álcool etílico. Amostras de sangue são coletadas nos seguintes momentos depois da administração do conjugado: 4 horas, 8 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 144 horas, 240 horas, 336 horas, 456 horas, 552 horas, 600 horas, 624 horas, 648 horas, 672 horas, 696 horas, 720 horas e 744 horas (ou outros momentos se apropriado).

Os animais são observados diariamente para detectar quaisquer sinais clínicos ou reação ao tratamento. Sítios de injeção são visualmente verificados diariamente a fim de avaliar tolerância local. Uma avaliação clínica detalhada é realizada antes da iniciação do tratamento e no término do estudo.

A concentração do conjugado nas amostras de soro isoladas são determinadas depois da compleção do estudo, usando um ensaio ELISA. A meia vida *in vivo* do conjugado em macacos *Cynomolgus* é então determinada baseado na concentração no soro dos compostos nos momentos especificados.

A resposta farmacodinâmica de macacos *cynomolgus* ao tratamento com um conjugado da invenção é avaliada medindo os níveis de 2',5'-oligoadenilato sintetase e neopterin em cada uma das amostras de soro, usando um RIA disponível comercialmente (Eiken Chemical Co., Tokyo) e um ELISA disponível comercialmente (IBL Immuno Biological Laboratories, Hamburg.), respectivamente. Baseado nas concentrações medidas destes dois biomarcadores para atividade de interferon nas amostras de soro, a Área Sob a Curva (AUC) é determinada para quantificar a atividade *in vivo* de cada composto em cada uma das duas dosagens.

Determinando imunogenicidade in vitro

Imunogenicidade reduzida de um polipeptídeo ou conjugado da invenção em relação a uma molécula de referência pode ser determinada pelo uso de um método ELISA medindo a imunoreatividade da molécula em relação a uma molécula ou preparação de referência, tipicamente uma

proteína interferon-alfa conhecida. O método ELISA é baseado em anticorpos de pacientes tratados com a proteína de referência. A imunogenicidade é considerada ser reduzida quando o polipeptídeo ou conjugado da invenção tem uma resposta menor estatisticamente significativa no ensaio do que a molécula ou preparação de referência.

Embora a precedente invenção tenha sido descrita em algum detalhe para propósitos de clareza e compreensão, será claro para alguém versado na técnica a partir da leitura desta descrição que várias mudanças na forma e detalhe podem ser feitas sem afastar-se do verdadeiro escopo da invenção. É entendido que os exemplos e formas de realização descritos neste lugar são somente para propósitos ilustrativos e que várias modificações ou mudanças na luz destes serão sugeridas por pessoas versadas na técnica e são para serem incluídas no espírito e alcance deste pedido e escopo das reivindicações inclusas. Por exemplo, todas as técnicas e equipamentos descritos acima podem ser usados em várias combinações. Todas publicações, patentes, pedidos de patente, e/ou outros documentos citados neste pedido são incorporados neste lugar pela referência na sua totalidade para todos os propósitos na mesma extensão como se cada publicação, patente, pedido de patente, e/ou outro documento individual fosse indicado individualmente para ser incorporado neste lugar pela referência em sua totalidade para todos os propósitos.

LISTAGEM DAS SEQUÊNCIAS

<110> Maxygen, Inc.

<120> POLIPEPTÍDEOS INTERFERON-ALFA DESENVOLVIDOS

<130> 0284.210WO

<150> US 60/682,769

<151> 2005-05-18

<160> 335

<170> FastSEQ para Windows Versão 4.0

<210> 1

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 1

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Leu Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr

50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser

65 70 75 80

Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Arg Gln Leu Asn Asp Leu

85 90 95

Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met

100 105 110

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

115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 2

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 2

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

<210> 3

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 3

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

Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Arg Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 4

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 4

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

<210> 5

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 5

```

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

```

<210> 6

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 6

```

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

```

50		55		60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser Ser Ala Ala Leu Asp Glu Thr				
65		70		80
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu				
	85		90	95
Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Val Trp Val Gly Gly Thr Pro Leu Met				
	100		105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr				
	115		120	125
Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val				
	130		135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys				
145		150		155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu				160
	165			

<210> 7

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 7

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

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 8

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 8

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Leu Ile Gln Gln Ala

50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser Ser Ala Ala Leu Asp Glu Thr

65 70 75 80

Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu

85 90 95

Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Val Trp Val Gly Gly Thr Pro Leu Met

100 105 110

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

115 120 125

Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 9

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 9

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg Tyr Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Ile Glu Ser Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 10

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 10

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Asp
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Met Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 11

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 11

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

<210> 12

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 12

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Thr Leu Ile

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

<210> 13

<211> 166

<212> PRT

<213> Seqüência artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 13

Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Arg	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu	Ile
1				5					10					15	
Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Gly	Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp
			20					25					30		
Arg	His	Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe
		35					40					45			
Gln	Lys	Ala	Gln	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Leu	Ile	Gln	Gln	Thr
	50					55					60				
Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu	Thr
65					70					75				80	
Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Ile	Glu	Leu	Asp	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu
				85					90					95	
Glu	Ser	Cys	Val	Met	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Ile	Glu	Ser	Pro	Leu	Met
			100					105					110		

Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 14

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 14

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

<210> 15

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 15

```

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

```

<210> 16

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 16

```

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

```

	85		90		95										
Glu	Ala	Cys	Val	Met	Gln	Glu	Val	Trp	Val	Gly	Gly	Thr	Pro	Leu	Met
	100							105						110	
Asn	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr
	115							120						125	
Leu	Tyr	Leu	Met	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val
	130							135					140		
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys
	145					150				155				160	
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu										
															165

<210> 17

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 17

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

<210> 18

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 18

```

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

```

<210> 19

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 19

```

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

```

Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu	Thr		
				70						75				80			
Leu	Leu	Asp	Glu	Phe	Tyr	Ile	Glu	Leu	Asp	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu		
				85						90				95			
Glu	Ser	Cys	Val	Met	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Ile	Glu	Ser	Pro	Leu	Met		
				100						105				110			
Lys	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Arg	Arg	Ile	Thr		
				115						120				125			
Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val		
				130						135				140			
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys		
				145						150				155			
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu												
				165													

<210> 20

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 20

[illegible]

165

<210> 21

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 21

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

165

<210> 22

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 22

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35	40	45
Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Ala Thr		
65	70	75
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Leu Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160
165		

<210> 23

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 23

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Gly Thr Lys Asn Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Asp		
65	70	75
Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Met Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 24

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 24

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

<210> 25

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 25

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Leu Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Val Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Ile Ala Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 26

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 26

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Val Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Val Trp Val Gly Gly Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr

115	120	125
Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160

165

<210> 27

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 27

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp		15
20	25	30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Asp Thr Trp Asp Ala Thr		
65	70	75
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Leu Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160

165

<210> 28

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 28

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

<210> 29

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 29

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Ser Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Asp Thr Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95

Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Val Trp Val Gly Gly Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 30

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 30

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

<210> 31

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 31

```

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

```

<210> 32

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 32

```

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

```

65	70	75	80
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Val Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu			
	85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met			
	100	105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr			
	115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val			
	130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys			
145	150	155	160
Arg Leu Arg Arg Lys Glu			
	165		

<210> 33

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptideo IFN-alfa sintético

<400> 33

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

<210> 34

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 34

```

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

```

<210> 35

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 35

```

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1           5           10           15
Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
           20           25           30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
           35           40           45

```

Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Ile Glu Ser Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 36

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 36

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Phe Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Asp
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys

145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165
 <210> 37
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético
 <400> 37
 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser His Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Val Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Ile Ala Leu Ile
 100 105 110
 Asn Glu Asp Phe Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165
 <210> 38
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético
 <400> 38
 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

[illegible]

<210> 39

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 39

Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Gly	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu	Ile
1				5					10					15	
Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Gly	Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp
			20					25					30		
Arg	His	Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	His	Gln	Phe
		35					40					45			
Gln	Lys	Thr	Gln	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr
	50					55					60				
Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu	Arg
65					70					75					80
Leu	Leu	Glu	Lys	Phe	Tyr	Ile	Glu	Leu	Asp	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu
				85						90				95	
Glu	Ser	Cys	Val	Met	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Ile	Glu	Ser	Pro	Leu	Met
			100					105					110		
Asn	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr
		115					120					125			

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 40

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 40

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

<210> 41

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 41

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

<210> 42

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 42

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Val Trp Val Gly Gly Thr Pro Leu Met

100	105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160
	165	

<210> 43

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 43

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Leu Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser Ser Ala Ala Leu Asp Glu Thr		
65	70	75
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160
	165	

<210> 44

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 44

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

<210> 45

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 45

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

Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Ile Glu Ser Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 46

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 46

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

<210> 47

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 47

```

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

```

<210> 48

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 48

```

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

```


50		55		60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser Ser Ala Ala Leu Asp Glu Thr				
65		70		80
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu				
	85		90	95
Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Val Trp Val Gly Gly Thr Pro Leu Met				
	100		105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr				
	115		120	125
Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val				
	130		135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys				
145		150		155
				160
Arg Leu Arg Arg Lys Glu				
	165			

<210> 49

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 49

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

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 50

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 50

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35 40 45

Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr

50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr

65 70 75 80

Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu

85 90 95

Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Ile Glu Ser Pro Leu Met

100 105 110

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

115 120 125

Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 51

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 51

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Ile Glu Ser Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Val Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 52

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 52

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Asp Asn Arg Arg Thr Leu Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Ser Arg Ile Ser Pro Ser Ser Cys Leu Met Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Val Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Asp Thr Trp Asp Ala Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Phe Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Thr Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Ile Ala Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160
165		

<210> 53

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 53

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Leu Asp Glu Thr		
65	70	75
Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Ala Leu Met		
100	105	110
Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Ser Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160
165		

<210> 54

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 54

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile

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

<210> 55

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 55

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser His Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Cys Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110

Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 56

<211> 165

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 56

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

<210> 57

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 57

```

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

```

<210> 58

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 58

```

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

```

	85		90		95										
Glu	Ala	Cys	Val	Met	Gln	Glu	Glu	Arg	Val	Gly	Glu	Thr	Pro	Leu	Met
	100							105					110		
Asn	Ala	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Arg	Arg	Ile	Thr
	115							120					125		
Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val
	130							135					140		
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys
145					150					155					160
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu										
					165										

<210> 59

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 59

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

<210> 60

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 60

```

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

```

<210> 61

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 61

```

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

```

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys His Ser Ser Ala Thr Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Ile
 100 105 110
 Asn Val Asp Pro Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 62

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 62

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

165

<210> 63

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 63

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

<210> 64

<211> 165

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 64

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Arg Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln

35	40	45
Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Met Gln Gln Thr Phe		
50	55	60
Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu		
65	70	75
Leu Asp Lys Leu Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu		
85	90	95
Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Ile Ala Leu Met Asn		
100	105	110
Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu		
115	120	125
Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg		
130	135	140
Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys Arg		
145	150	155
Leu Arg Arg Lys Glu		
165		

<210> 65

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 65

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Ala Glu Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Asp		
65	70	75
Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Met Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Val Gly Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 66

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 66

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Thr Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80

Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95

Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110

Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 67

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 67

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Arg
 100 105 110
 Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 68

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 68

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Ala Phe His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Phe Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr

115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 69

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 69

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

<210> 70

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 70

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

<210> 71

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 71

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Glu Phe Arg Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Asp
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95

Glu Ala Cys Met Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Val Gly Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 72

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 72

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

<210> 73

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 73

```

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

```

<210> 74

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 74

```

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

```

•

<210> 76

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 76

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

<210> 77

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 77

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe
 35 40 45

Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Arg
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Thr Gly Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys His Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 78

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 78

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Gly Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Met Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Asp Thr Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys

•

	20		25		30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe					
35		40		45	
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr					
50		55		60	
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr					
65		70		75	80
Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu					
	85		90		95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met					
100		105		110	
Asn Val Asp Ser Ile Leu Thr Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr					
115		120		125	
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ser Trp Glu Val Val					
130		135		140	
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys					
145		150		155	160
Arg Leu Arg Arg Lys Glu					
	165				

<210> 81

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptideo IFN-alfa sintético

<400> 81

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Ser Asn Arg Arg Thr Leu Ile			
1	5	10	15
Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp			
20	25	30	
Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Asp Asn Gln Phe			
35	40	45	
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Met Gln Gln Thr			
50	55	60	
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys His Ser Ser Ala Thr Trp Asp Glu Thr			
65	70	75	80
Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu			
	85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met			
100	105	110	
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr			
115	120	125	

Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 82

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 82

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

<210> 83

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 83

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

<210> 84

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 84

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Thr Met Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met

100	105	110
Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
		160
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		
165		

<210> 85

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 85

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

<210> 86

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 86

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

<210> 87

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 87

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

Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Phe Gln Gln Met Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Arg
 100 105 110
 Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 88

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 88

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

<210> 89

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 89

```

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

```

<210> 90

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 90

```

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

```

50		55		60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Thr Trp Glu Gln Ser				
65		70		75
Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu				
	85		90	95
Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Ile				
	100		105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr				
	115		120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val				
	130		135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys				
145		150		155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu				160
	165			

<210> 91

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 91

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

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 92

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 92

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Gly Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr

50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr

65 70 75 80

Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu

85 90 95

Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met

100 105 110

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

115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 93

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 93

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Val Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 94

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 94

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Met Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Trp Val Gly Gly Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 95

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 95

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

<210> 96

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 96

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile

2

<400> 97

Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Gly	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu	Ile
1				5					10					15	
Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Gly	Arg	Ile	Ser	Leu	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp
			20					25					30		
Arg	His	Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	His	Gln	Phe
		35					40					45			
Gln	Lys	Ala	Glu	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Met	Gln	Gln	Thr
	50					55					60				
Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Ser	Ser	Ala	Thr	Trp	Asp	Ala	Thr
65					70					75					80
Leu	Leu	Asp	Lys	Phe	Tyr	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu
				85						90				95	
Glu	Ala	Cys	Met	Met	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Asp	Thr	Pro	Leu	Met
			100					105					110		

Asn Val Asp Ser Ile Leu Thr Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 98

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 98

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

<210> 99

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 99

```

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

```

<210> 100

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 100

```

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

```

				85				90				95			
Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met
				100				105				110			
Asn	Val	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Arg	Arg	Ile	Thr
				115				120				125			
Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val
				130				135				140			
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys
145				150				155				160			
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu										
				165											

<210> 101

<211> 166

<212> PRT

<213> Seqüência artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 101

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
35 40 45

Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr
50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Thr Trp Asp Glu Thr
65 70 75 80

Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu
85 90 95

Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
100 105 110

Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ser Trp Glu Val Val
130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu
165

<210> 102

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 102

```

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

```

<210> 103

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 103

```

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

```

Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser	
					70						75					
Leu	Leu	Glu	Lys	Phe	Ser	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	
					85						90					
Glu	Ala	Cys	Val	Met	Gln	Glu	Glu	Arg	Val	Gly	Glu	Thr	Pro	Leu	Met	
					100						105					
Asn	Ala	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Arg	Arg	Ile	Thr	
					115						120					
Leu	Tyr	Leu	Met	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val	
					130						135					
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys	
					145						150					
					155						160					
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu											
					165											

<210> 104

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 104

[illegible]

165

<210> 105

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 105

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Ser Asn Arg Arg Thr Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Asp Asn Gln Phe

35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr

50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser

65 70 75 80

Leu Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu

85 90 95

Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met

100 105 110

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

115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 106

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 106

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe

35	40	45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr		
65	70	75
Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		
165		

<210> 107

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 107

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr		
65	70	75
Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Phe Gln Gln Met Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Met Met Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Arg		
100	105	110
Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Arg Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 108

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 108

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

<210> 109

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 109

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Val Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Met Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 110

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 110

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Pro Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr

115	120	125
Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		

165

<210> 111

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 111

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Thr Gln Ala Val Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Thr Trp Glu Gln Ser		
65	70	75
Leu Leu Glu Lys Phe Ser Ile Glu Ile Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		

165

<210> 112

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 112

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

<210> 113

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 113

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95

Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 114

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 114

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

<210> 115

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 115

```

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

```

<210> 116

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 116

```

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

```

65						70						75						80
Leu	Leu	Glu	Lys	Phe	Ser	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu			
					85						90						95	
Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met			
					100						105						110	
Asn	Val	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr			
					115						120						125	
Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val			
					130						135						140	
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys			
					145						150						155	160
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu													
					165													

<210> 117

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 117

[illegible]

<210> 118

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 118

```

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

```

<210> 119

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 119

```

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Thr Leu Ile
 1           5           10           15
Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
          20           25           30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Gly Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
          35           40           45

```

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Met Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys His Ser Ser Ala Thr Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Ile Ala Leu Met
 100 105 110
 Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 120

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 120

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Gly Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys

3

	20		25		30										
Arg	His	Asp	Phe	Arg	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	His	Gln	Phe
	35						40					45			
Gln	Lys	Ala	Gln	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr
	50						55					60			
Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser
65					70					75				80	
Leu	Leu	Glu	Lys	Phe	Ser	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu
			85						90				95		
Glu	Ala	Cys	Val	Met	Gln	Glu	Glu	Arg	Val	Gly	Glu	Thr	Pro	Leu	Met
	100							105					110		
Asn	Ala	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Arg	Arg	Ile	Thr
	115						120					125			
Leu	Tyr	Leu	Met	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val
	130					135						140			
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys
145					150					155				160	
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu										
					165										

<210> 123

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 123

Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Gly	Asn	Arg	Arg	Thr	Met	Met
1				5					10				15		
Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Arg	Arg	Ile	Ser	Leu	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp
			20					25					30		
Arg	His	Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe
	35						40					45			
Gln	Lys	Ala	Gln	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr
	50					55					60				
Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Asp	Thr	Trp	Asp	Ala	Thr
65					70					75				80	
Leu	Leu	Asp	Lys	Phe	Tyr	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu
			85						90				95		
Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met
	100							105					110		
Asn	Ala	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Arg	Arg	Ile	Thr
	115						120					125			

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 124

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 124

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

<210> 125

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 125

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

<210> 126

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 126

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Asn Asn Arg Arg Thr Leu Met
 1 5 10 15
 Leu Met Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Met Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Thr Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Met Gln Lys Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met

	100		105		110										
Asn	Ala	Asp	Ser	Thr	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr
	115						120					125			
Leu	Tyr	Leu	Lys	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val
	130						135					140			
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys
145					150					155				160	
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu										
					165										

<210> 127

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 127

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

<210> 128

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 128

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

<210> 129

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 129

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

Leu Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 130

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 130

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

<210> 131

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 131

```

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

```

<210> 132

<211> 165

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 132

```

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

```

50	55	60
Asn Leu Phe Ser Thr	Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp	Glu Gln Ser Leu
65	70	75
Leu Glu Lys Phe Tyr Thr	Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp	Leu Glu
85	90	95
Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met Asn		
100	105	110
Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu		
115	120	125
Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg		
130	135	140
Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys Arg		
145	150	155
Leu Arg Arg Lys Glu		
165		

<210> 133

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 133

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Leu Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr		
65	70	75
Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Val Asp Ser Ile Leu Thr Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
		160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 134

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 134

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr

50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser

65 70 75 80

Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Phe Gln Gln Leu Asn Asp Leu

85 90 95

Glu Ala Cys Val Thr Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met

100 105 110

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

115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 135

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 135

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Arg Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Glu Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Asp Thr Trp Asp Ala Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 136

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 136

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Thr Met Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Ile Ala Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ser Trp Glu Val Val

130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 137

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 137

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Thr Met Met
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr
 50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80

Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95

Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110

Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 138

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 138

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile

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

<210> 139

<211> 166

<212> PRT

<213> Seqüência artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 139

Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Ser	Asn	Arg	Arg	Thr	Leu	Ile
1				5					10					15	
Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Gly	Arg	Ile	Ser	Leu	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp
			20					25					30		
Arg	His	Asp	Phe	Glu	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Asp	Asn	Gln	Phe
		35					40					45			
Gln	Lys	Ala	Gln	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr
	50					55					60				
Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser
65					70					75					80
Leu	Leu	Glu	Lys	Phe	Ser	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu
				85						90				95	
Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met
			100					105					110		

Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 140

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 140

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

<210> 141

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 141

```

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

```

<210> 142

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 142

```

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

```

	85		90		95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met					
100		105		110	
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr					
115		120		125	
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val					
130		135		140	
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys					
145		150		155	160
Arg Leu Arg Arg Lys Glu					
	165				

<210> 143

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 143

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

<210> 144

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 144

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

<210> 145

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 145

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

•

165

<210> 147

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 147

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

<210> 148

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 148

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Leu Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe

35	40	45
Gln Lys Ala Glu Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser		
65	70	75
Leu Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Met Glu Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160
165		

<210> 149

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 149

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Val Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser		
65	70	75
Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ser Trp Glu Val Val		
130	135	140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 150

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 150

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

<210> 151

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 151

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Val Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Glu Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Val Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ser Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 152

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 152

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Thr Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr

115					120					125					
Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val
130					135					140					
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys
145					150					155					160
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu										

165

<210> 153

<211> 166

<212> PRT

<213> Seqüência artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 153

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Thr Met Met
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Asp
65 70 75 80

Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
85 90 95

Glu Ala Cys Met Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
100 105 110

Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
115 120 125

Leu Tyr Leu Val Gly Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 154

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 154

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

<210> 155

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 155

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Asp Thr Trp Asp Ala Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95

Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 156

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 156

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

<210> 157

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 157

```

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

```

<210> 158

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 158

```

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

```

65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Arg Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Thr Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Ile Ala Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 159

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 159

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

<210> 160

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 160

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

<210> 161

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 161

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45

Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 162

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 162

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Arg Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Met Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Asn Arg Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Thr Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys

145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 163

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 163

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

<210> 164

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 164

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Asp Asn Arg Arg Thr Leu Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

	20		25		30										
Arg	His	Asp	Phe	Arg	Ile	Pro	Gln	Glu	Val	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe
	35					40						45			
Gln	Lys	Ala	Glu	Thr	Ile	Pro	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Ile
	50					55						60			
Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser
65					70					75					80
Leu	Leu	Asp	Lys	Phe	Tyr	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu
				85						90					95
Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Arg
			100					105					110		
Asn	Val	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr
	115						120						125		
Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val
	130					135						140			
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys
145					150					155					160
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu										
					165										

<210> 165

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 165

Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Gly	Ser	Arg	Arg	Thr	Leu	Met
1				5					10					15	
Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Arg	Arg	Ile	Ser	Leu	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp
			20					25					30		
Arg	His	Asp	Phe	Gly	Leu	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe
	35						40					45			
Gln	Lys	Ala	Gln	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Val	Ile	Gln	Gln	Thr
	50					55						60			
Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu	Thr
65					70					75					80
Leu	Leu	Asp	Lys	Phe	Tyr	Thr	Glu	Leu	Asn	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu
				85						90					95
Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Trp	Val	Gly	Gly	Thr	Pro	Leu	Met
			100					105					110		
Asn	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr
	115							120					125		

Leu Tyr Leu Met Gly Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 166

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 166

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

<210> 167

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 167

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

<210> 168

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 168

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Val Ala Trp Asp Glu Arg
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Leu Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Ile Ala Leu Met

100	105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
		160
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		
165		

<210> 169

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 169

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

<210> 170

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 170

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

<210> 171

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 171

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

Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 172

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 172

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

<210> 173

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 173

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

<210> 174

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 174

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Met Gln Gln Thr

50		55		60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr				
65		70		80
Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu				
	85		90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Met Glu Glu Thr Pro Leu Met				
	100		105	110
Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr				
	115		120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val				
	130		135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys				
145		150		160
Arg Leu Arg Arg Lys Glu				
	165			

<210> 175

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 175

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

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 176

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 176

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Asp Asn Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Val Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35 40 45

Gln Lys Ala Glu Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr

50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr

65 70 75 80

Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Phe Gln Gln Met Asn Asp Leu

85 90 95

Glu Ala Cys Val Thr Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Ile Ala Leu Met

100 105 110

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

115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 177

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 177

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Asp Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Met Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Asp Thr Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Phe Gln Gln Met Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 178

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 178

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Arg Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Arg
 100 105 110
 Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160
	165	

<210> 179

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 179

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Asp Asn Arg Arg Thr Leu Met		
1	5	10
Leu Met Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Arg Phe Pro Gln Glu Val Phe Asp Gly Asn Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Ala Phe His Glu Met Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr		
65	70	75
Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Met Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ser Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160
	165	

<210> 180

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 180

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Ser Arg Arg Thr Leu Met

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

<210> 181

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 181

Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Arg	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu	Ile
1		5						10					15		
Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Gly	Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp
	20							25					30		
Arg	His	Asp	Phe	Arg	Ile	Pro	Arg	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe
	35						40						45		
Gln	Lys	Ala	Glu	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Val	Ile	Gln	Gln	Thr
	50					55						60			
Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Lys	Asn	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu	Asp
65					70					75				80	
Leu	Leu	Asp	Lys	Phe	Tyr	Ile	Glu	Leu	Asp	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu
			85						90					95	
Glu	Ala	Cys	Met	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met
	100							105					110		

Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Ile Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 182

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 182

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

<210> 183

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 183

```

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

```

<210> 184

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 184

```

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

```

	85		90		95
Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met					
100		105		110	
Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr					
115		120		125	
Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val					
130		135		140	
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys					
145		150		155	160
Arg Leu Arg Arg Lys Glu					
	165				

<210> 185

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptideo IFN-alfa sintético

<400> 185

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

<210> 186

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 186

```

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

```

<210> 187

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 187

```

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

```


Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser	
				70						75				80		
Leu	Leu	Glu	Lys	Phe	Ser	Thr	Glu	Leu	Asn	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	
				85						90				95		
Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Gly	Glu	Thr	Pro	Leu	Met	
				100						105				110		
Asn	Ala	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Arg	Arg	Ile	Thr	
				115						120				125		
Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val	
				130						135				140		
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys	
				145						150				155		
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu											
				165												

<210> 188

<211> 166

<212> PRT

<213> Seqüência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 188

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

165

<210> 189

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 189

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

165

<210> 190

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 190

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Gly Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Val Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35	40	45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser		
65	70	75
Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Ile		
100	105	110
Asn Val Asp Pro Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160
165		

<210> 191

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 191

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Thr Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Leu Phe Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Thr Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr		
65	70	75
Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 192

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 192

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Ile
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30

Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr
 50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80

Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95

Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110

Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125

Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 193

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 193

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15

Leu Leu Gly Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Phe Gln Gln Met Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 194

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 194

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Leu Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Thr Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr

115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160

165

<210> 195

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 195

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Ser Asn Arg Arg Thr Leu Ile		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Asp Asn Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr		
65	70	75
Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160

165

<210> 196

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 196

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

<210> 197

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 197

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Arg Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Met Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys His Ser Ser Ala Thr Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95

Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 198

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 198

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

<210> 199

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 199

```

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

```

<210> 200

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 200

```

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

```

65	70							75							80		
Leu	Leu	Asp	Lys	Phe	Tyr	Ile	Glu	Leu	Asp	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu		
				85			90				95						
Glu	Ala	Cys	Met	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met		
				100			105				110						
Asn	Val	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr		
				115			120				125						
Leu	Tyr	Leu	Val	Gly	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val		
				130			135				140						
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys		
145					150					155					160		
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu												
165																	

<210> 201

<211> 166

<212> PRT

<213> Seqüência artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 201

[illegible]

<210> 202

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 202

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

<210> 203

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 203

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Leu Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe
 35 40 45

Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Met Arg Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Asp Thr Trp Asp Ala Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Ile Ala Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 204

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 204

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Leu Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Glu Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Arg Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ser Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys

145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165
 <210> 205
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético
 <400> 205
 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Phe Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Asp
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Met Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165
 <210> 206
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético
 <400> 206
 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

	20		25		30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe					
35		40		45	
Gln Lys Ala Glu Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr					
50		55		60	
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Thr Trp Glu Gln Ser					
65		70		75	80
Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu					
	85		90		95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met					
100		105		110	
Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr					
115		120		125	
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val					
130		135		140	
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys					
145		150		155	160
Arg Leu Arg Arg Lys Glu					
	165				

<210> 207

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 207

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile			
1	5	10	15
Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp			
20		25	30
Arg His Asp Phe Gly Leu Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe			
35		40	45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr			
50		55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser			
65		70	75
Pro Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu			
	85		90
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met			
100		105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr			
115		120	125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 208

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 208

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Met
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30

Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45

Gln Lys Ala Glu Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Asp
 65 70 75 80

Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95

Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Arg
 100 105 110

Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 209

<211> 164

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 209

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

<210> 210

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 210

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Ala Phe His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Phe Gln Gln Met Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met

100	105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160
165		

<210> 211

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptideo IFN-alfa sintético

<400> 211

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Ala Leu Ile		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Thr Trp Asp Glu Thr		
65	70	75
Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160
165		

<210> 212

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 212

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

<210> 213

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 213

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

Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Met Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 214

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 214

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

<210> 215

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 215

```

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

```

<210> 216

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 216

```

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

```

50		55		60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Arg				
65		70		80
Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu				
	85		90	95
Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Thr Gly Thr Pro Leu Met				
	100		105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr				
	115		120	125
Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Gly Pro Cys Ala Trp Glu Val Val				
	130		135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys				
145		150		160
Arg Leu Arg Arg Lys Glu				
	165			

<210> 217

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 217

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

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 218

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 218

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Leu Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35 40 45

Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Met Gln Gln Thr

50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser

65 70 75 80

Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu

85 90 95

Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Val Gly Met Glu Glu Thr Pro Leu Met

100 105 110

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

115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 219

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 219

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Asn Asn Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Leu Met Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Ile Glu Ser Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 220

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 220

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Ile Glu Ser Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Ala
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130	135	140	
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Ala Asn Leu Gln Lys			
145	150	155	160
Arg Leu Arg Arg Lys Glu			
	165		

<210> 221

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 221

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

<210> 222

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 222

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile

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

<210> 223

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 223

Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Gly	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu	Ile
1		5						10					15		
Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Gly	Arg	Ile	Ser	Leu	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp
	20							25					30		
Arg	His	Asp	Phe	Arg	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe
	35						40					45			
Gln	Lys	Ala	Gln	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Val	Gln	Gln	Thr
	50					55					60				
Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser
65					70				75				80		
Leu	Leu	Glu	Lys	Phe	Ser	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu
			85						90				95		
Glu	Ala	Cys	Val	Met	Gln	Glu	Glu	Arg	Val	Gly	Glu	Thr	Pro	Leu	Met
	100							105					110		

Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ser Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 224

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 224

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

<210> 225

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 225

```

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

```

<210> 226

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 226

```

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

```

				85						90					95				
Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Arg				
				100					105						110				
Asn	Val	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr				
				115					120						125				
Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val				
				130					135						140				
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys				
				145										150					
															155				
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu														

165

<210> 227

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 227

Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Arg	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu	Ile				
1				5					10					15					
Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Gly	Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp				
				20					25					30					
Arg	His	Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe				
				35					40					45					
Gln	Lys	Ala	Pro	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Val	Ile	Gln	Gln	Thr				
				50					55					60					
Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu	Asp				
				65					70					75					
Leu	Leu	Asp	Lys	Phe	Cys	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu				
				85					90					95					
Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met				
				100					105					110					
Asn	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Arg	Arg	Ile	Thr				
				115					120					125					
Leu	Tyr	Leu	Met	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val				
				130					135					140					
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys				
				145										150					
															155				
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu														

165

<210> 228

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 228

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

<210> 229

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 229

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

165

<210> 231

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 231

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Arg Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35 40 45

Gln Lys Ala Glu Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr

50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr

65 70 75 80

Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu

85 90 95

Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Ile Glu Ser Pro Leu Met

100 105 110

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

115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 232

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 232

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Arg Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35	40	45
Gln Lys Ala Glu Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr		
65	70	75
Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Thr Gly Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		
165		

<210> 233

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 233

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser		
65	70	75
Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Val Trp Val Gly Gly Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 234

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 234

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Ser Asn Arg Arg Thr Leu Ile
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30

Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Asp Asn Gln Phe
 35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80

Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95

Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110

Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 235

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 235

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Leu Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asp Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Asp Thr Trp Asp Ala Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Leu Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 236

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 236

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Leu Pro Gln Glu Val Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Ala Phe His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Thr Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr

115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Met Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160

165

<210> 237

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 237

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser		
65	70	75
Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160

165

<210> 238

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 238

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

<210> 239

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 239

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Arg
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95

Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Thr Gly Thr Pro Leu Arg
 100 105 110
 Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 240

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 240

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

<210> 241

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 241

```

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

```

<210> 242

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 242

```

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

```

```

65              70              75              80
Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
              85              90              95
Glu Ala Cys Val Met Gln Gly Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Arg
              100             105             110
Asn Val Asp Ser Ile Leu Thr Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
              115             120             125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
              130             135             140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
145             150             155             160
Arg Leu Arg Arg Lys Glu
              165

```

<210> 243

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 243

```

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

```

<210> 244

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 244

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

<210> 245

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 245

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Thr Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Ile
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 246

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 246

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg Tyr Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Met Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Leu Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Thr Gly Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys

145	150										155					160				
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu															
				165																
<210> 247																				
<211> 166																				
<212> PRT																				
<213> Sequência artificial																				
<220>																				
<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético																				
<400> 247																				
Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Gly	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu	Ile					
1				5					10						15					
Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Gly	Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp					
				20					25						30					
Arg	His	Asp	Phe	Arg	Ile	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe					
				35					40						45					
Gln	Lys	Ala	Gln	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr					
				50					55						60					
Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser					
65					70					75						80				
Leu	Leu	Glu	Lys	Phe	Ser	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu					
				85					90						95					
Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Gly	Val	Gly	Val	Thr	Glu	Thr	Pro	Leu	Met					
				100					105						110					
Asn	Val	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr					
				115					120						125					
Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val					
				130					135						140					
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys					
145					150					155						160				
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu															
				165																
<210> 248																				
<211> 166																				
<212> PRT																				
<213> Sequência artificial																				
<220>																				
<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético																				
<400> 248																				
Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Gly	Asn	Arg	Arg	Thr	Met	Met					
1				5					10						15					
Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Arg	Arg	Ile	Ser	Leu	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp					

[illegible]

<210> 249

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 249

Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Gly	His	Arg	Arg	Thr	Met	Met
1				5					10					15	
Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Arg	Arg	Ile	Ser	Leu	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp
			20					25					30		
Arg	His	Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	His	Gln	Phe
		35					40					45			
Gln	Lys	Thr	Gln	Ala	Ile	Ser	Val	His	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr
	50					55					60				
Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser
65					70					75					80
Leu	Leu	Glu	Lys	Phe	Ser	Thr	Glu	Leu	Asn	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu
				85						90				95	
Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met
			100					105					110		
Asn	Val	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Arg	Arg	Ile	Thr
		115					120					125			

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 250

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 250

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe
 35 40 45

Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Arg
 65 70 75 80

Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95

Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110

Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125

Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 251

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 251

100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 253

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220> .

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 253

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

<210> 254

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 254

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

<210> 255

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 255

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

Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 256

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 256

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

<210> 257

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 257

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

<210> 258

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 258

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

50		55		60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Asp Thr Trp Asp Ala Thr				
65		70		80
Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu				
	85		90	95
Glu Ser Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Ile Ala Leu Met				
	100		105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr				
	115		120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val				
	130		135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys				
145		150		160
Arg Leu Arg Arg Lys Glu				
	165			

<210> 259

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 259

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

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 260

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 260

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Leu Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr

50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser

65 70 75 80

Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu

85 90 95

Glu Ala Cys Val Val Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met

100 105 110

Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr

115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 261

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 261

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Met Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys His Ser Ser Ala Thr Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 262

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 262

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Leu Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Arg
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Thr Gly Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 263

<211> 165

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 263

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

<210> 264

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 264

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile

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

<210> 265

<211> 166

<212> PRT

<213> Seqüência artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 265

Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Ser	Asn	Arg	Arg	Thr	Leu	Ile
1				5					10					15	
Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Gly	Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp
			20					25					30		
Arg	His	Asp	Phe	Arg	Ile	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe
		35					40					45			
Gln	Lys	Ala	Gln	Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr
	50					55					60				
Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser
65					70					75					80
Leu	Leu	Glu	Lys	Phe	Tyr	Ile	Glu	Leu	Asn	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu
				85						90				95	
Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Arg
			100					105					110		

Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ser Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 266

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 266

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

<210> 267

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 267

```

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

```

<210> 268

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 268

```

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

```

	85		90		95										
Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met
	100							105					110		
Asn	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr
	115							120					125		
Leu	Tyr	Leu	Met	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val
	130							135					140		
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys
	145					150				155				160	
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu										
															165

<210> 269

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 269

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

<210> 270

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 270

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

<210> 271

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 271

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

165

<210> 273

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 273

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe

35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Met Gln Gln Thr

50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser

65 70 75 80

Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu

85 90 95

Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Gly Glu Thr Pro Leu Met

100 105 110

Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr

115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 274

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 274

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35	40	45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Thr Trp Glu Gln Ser		
65	70	75
Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Ile		
100	105	110
Asn Val Asp Pro Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160
165		

<210> 275

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 275

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Ala Phe His Glu Met Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Asp Thr Trp Asp Ala Thr		
65	70	75
Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Thr Gln Glu Val Gly Met Glu Glu Thr Pro Leu Arg		
100	105	110
Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 276

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 276

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15

Leu Leu Gly Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30

Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Val Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80

Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Ile Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95

Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110

Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 277

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 277

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Val Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Ile
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 278

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 278

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Ser Asn Arg Arg Thr Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Asp Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr

115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160

165

<210> 279

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 279

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Thr Trp Glu Gln Ser		
65	70	75
Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Thr Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160

165

<210> 280

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 280

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

<210> 281

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 281

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Arg Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Glu Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Ser Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Phe Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95

Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 282

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 282

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

<210> 283

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 283

```

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

```

<210> 284

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 284

```

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

```

65		70		75		80									
Leu	Leu	Glu	Lys	Phe	Ser	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu
		85						90					95		
Glu	Ala	Cys	Val	Met	Gln	Glu	Glu	Arg	Val	Gly	Glu	Thr	Pro	Leu	Met
		100						105					110		
Asn	Ala	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Arg	Arg	Ile	Thr
		115						120					125		
Leu	Tyr	Leu	Met	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val
		130						135					140		
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys
145				150						155				160	
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu										
				165											

<210> 285

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 285

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

<210> 286

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 286

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

<210> 287

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 287

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Ser His Arg Arg Thr Leu Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Arg Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Asp Ala Trp Asp Ala Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Ala Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 288

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 288

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys

145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165
 <210> 289
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético
 <400> 289
 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Arg Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165
 <210> 290
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético
 <400> 290
 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20	25	30
Arg His Asp Phe Gly Leu Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser		
65	70	75
Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160
165		

<210> 291

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 291

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Arg Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser		
65	70	75
Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Phe Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Val Asp Ser Ile Leu Thr Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ser Trp Glu Val Val
 130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 292

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 292

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr
 50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys His Ser Ser Ala Thr Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80

Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95

Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110

Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 293

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 293

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

<210> 294

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 294

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Ile Glu Ser Pro Leu Met

100	105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
		160
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		
165		

<210> 295

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 295

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

<210> 296

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 296

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

<210> 297

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 297

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

Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Thr Gly Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 298

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 298

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

<210> 299

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 299

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Met Gln Gln Thr

50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys His Ser Ser Ala Thr Trp Asp Glu Thr

65 70 75 80

Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu

85 90 95

Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met

100 105 110

Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr

115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 300

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 300

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35 40 45

Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr

50		55		60	
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser					
65		70		75	80
Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu					
	85		90		95
Glu Ala Cys Val Thr Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Ile Ala Leu Met					
	100		105		110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr					
	115		120		125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val					
	130		135		140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys					
145		150		155	160
Arg Leu Arg Arg Lys Glu					
	165				

<210> 301

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 301

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

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 302

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 302

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Leu Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr

50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser

65 70 75 80

Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Arg Gln Leu Asn Asp Leu

85 90 95

Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met

100 105 110

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

115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 303

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 303

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Glu Phe Arg Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Ser Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Asp Thr Trp Asp Ala Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Leu Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 304

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 304

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Arg
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Thr Gly Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Gly Leu Arg Arg Lys Glu		160
	165	

<210> 305

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 305

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr		
65	70	75
Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly Val Ile Glu Ser Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160
	165	

<210> 306

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 306

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

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

<210> 307

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 307

Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	Ser	Leu	Asp	Asn	Arg	Arg	Thr	Leu	Met
1		5						10					15		
Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Arg	Arg	Ile	Ser	Leu	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp
		20						25					30		
Arg	His	Asp	Phe	Gly	Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe
	35						40					45			
Gln	Lys	Ala	Gln	Ala	Ile	Ser	Ala	Phe	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr
	50					55					60				
Phe	Asn	Leu	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser
65					70					75				80	
Leu	Leu	Glu	Lys	Phe	Ser	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu
			85						90				95		
Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met
	100							105					110		

Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Gly Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 308

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 308

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

<210> 309

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 309

```

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

```

<210> 310

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial .

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 310

```

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

```

				85						90					95				
Glu	Ser	Cys	Val	Met	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Thr	Gly	Thr	Pro	Leu	Met				
			100					105					110						
Asn	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr				
		115					120					125							
Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val				
	130					135					140								
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys				
145					150					155				160					
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu														
				165															

<210> 311

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 311

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

<210> 312

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 312

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

<210> 313

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 313

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

10

<211> 166

<213> Seqüência artificial

 $\langle 220 \rangle$

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 314

[illegible]

165

<210> 315

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 315

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Arg Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35 40 45

Gln Lys Ala Glu Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr

50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Asp

65 70 75 80

Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu

85 90 95

Glu Ala Cys Met Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met

100 105 110

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

115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Lys Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 316

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 316

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Thr Met Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35	40	45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Thr Trp Glu Gln Ser		
65	70	75
80		
Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
160		
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		
165		

<210> 317

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 317

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Leu Met		
1	5	10
15		
Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Met Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser		
65	70	75
80		
Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Gly Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 318

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 318

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Leu Met
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe
 35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Met Gln Gln Thr
 50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80

Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95

Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Gly Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110

Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 319

<211> 166

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 319

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Arg Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Met Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys His Ser Ser Ala Thr Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 320

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 320

Cys Asp Leu Pro Glu Thr His Ser Leu Asp Asn Arg Arg Thr Leu Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Ser Arg Ile Ser Pro Ser Ser Cys Leu Met Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu His Glu Leu Ile Gln Gln Ile
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Thr Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Asp
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160
	165	

<210> 321

<211> 165

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 321

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
	20	25
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln		
	35	40
Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe		
	50	55
Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu		
65	70	75
Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu		
	85	90
Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys		
	100	105
Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu		
	115	120
Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg		
	130	135
Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser		
145	150	155
Leu Arg Ser Lys Glu		160
	165	

<210> 322

<211> 165

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 322

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
	20	25
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln		
		30

35	40	45
Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe		
50	55	60
Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu		
65	70	75
Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu		
85	90	95
Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys		
100	105	110
Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu		
115	120	125
Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg		
130	135	140
Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser		
145	150	155
Leu Arg Ser Lys Glu		
165		

<210> 323

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 323

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser His Phe Ser Cys Leu Lys Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu Glu Phe Asp Gly His Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser		
65	70	75
Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys		
145	150	155
		160

Arg Leu Arg Arg Lys Asp

165

<210> 324

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 324

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Ser Asn Arg Arg Thr Leu Met

1 5 10 15

Ile Met Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35 40 45

Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr

50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Thr Trp Asp Glu Thr

65 70 75 80

Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu

85 90 95

Glu Ala Cys Met Met Gln Glu Val Gly Val Glu Asp Thr Pro Leu Met

100 105 110

Asn Val Asp Ser Ile Leu Thr Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr

115 120 125

Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val

130 135 140

Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Ala Asn Leu Gln Glu

145 150 155 160

Arg Leu Arg Arg Lys Glu

165

<210> 325

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 325

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly His Arg Arg Thr Met Met

1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp

20 25 30

Arg His Asp Phe Arg Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe

35 40 45

Gln Lys Ala Glu Ala Ile Ser Val Leu His Glu Val Ile Gln Gln Thr

50 55 60

Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Val Ala Trp Asp Glu Arg
 65 70 75 80
 Leu Leu Asp Lys Leu Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Val Trp Val Gly Gly Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Ser Ser Arg Asn Leu Gln Glu
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Glu
 165

<210> 326

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 326

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

<210> 327

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 327

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

<210> 328

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 328

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

	85		90		95										
Glu	Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met
	100					105							110		
Asn	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr
	115					120						125			
Leu	Tyr	Leu	Ile	Glu	Arg	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val	Val
	130					135					140				
Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Leu	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	Leu	Gln	Lys
145					150					155				160	
Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Asp										
				165											

<210> 329

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 329

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

<210> 330

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 330

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

<210> 331

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 331

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Leu Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asn Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Met Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110

Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Ile Leu Arg Arg Lys Asp
 165

<210> 332

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 332

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

<210> 333

<211> 167

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo IFN-alfa sintético

<400> 333

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

<210> 334

<211> 13

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo sintético etiqueta-E

<400> 334

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

1 5 10

<210> 335

<211> 15

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Polipeptídeo sintético etiqueta-S

<400> 335

Lys Glu Thr Ala Ala Ala Lys Phe Glu Arg Gln His Met Asp Ser

1 5 10 15

REIVINDICAÇÕES

1. Polipeptídeo isolado ou recombinante, caracterizado pelo fato de compreender uma seqüência que difere em 0 a 8 posições de aminoácidos de uma seqüência selecionada a partir de SEQ ID NO:312; SEQ ID NO:262; SEQ ID NO:266; SEQ ID NO:232; SEQ ID NO:88; SEQ ID NO:297; SEQ ID NO:167; SEQ ID NO:107; SEQ ID NO:208; SEQ ID NO:94; SEQ ID NO:141; SEQ ID NO:46; SEQ ID NO:171; SEQ ID NO:310; SEQ ID NO:176; SEQ ID NO:26; SEQ ID NO:89; SEQ ID NO:296; SEQ ID NO:148; SEQ ID NO:18; SEQ ID NO:10; SEQ ID NO:87; SEQ ID NO:103; SEQ ID NO:234; SEQ ID NO:30; SEQ ID NO:179; SEQ ID NO:2; SEQ ID NO:260; SEQ ID NO:306; SEQ ID NO:140; SEQ ID NO:127; SEQ ID NO:293; SEQ ID NO:195; SEQ ID NO:191; SEQ ID NO:263; SEQ BD NO:1; SEQ ID NO:298; SEQ ID NO:24; SEQ ID NO:258; SEQ ID NO:124; SEQ ID NO:7; SEQ ID NO:9; SEQ ID NO:303; e SEQ ID NO:6, cujo polipeptídeo
exibe atividade antiviral.

2. Polipeptídeo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender uma seqüência que difere em 0 a 6 posições de aminoácidos de uma seqüência selecionada a partir de SEQ ID NO:312; SEQ ID NO:262; SEQ ID NO:266; SEQ ID NO:232; SEQ ID NO:88; SEQ ID NO:297; SEQ ID NO:167; SEQ ID NO:107; SEQ ID NO:208; SEQ ID NO:94; SEQ ID NO:141; SEQ ID NO:46; SEQ ID NO:171; SEQ ID NO:310; SEQ ID NO:176; SEQ ID NO:26; SEQ ID NO:89; SEQ ID NO:296; SEQ ID NO:148; SEQ ID NO:18; SEQ ID NO:10; SEQ ID NO:87; SEQ ID NO:103; SEQ ID NO:234; SEQ ID NO:30; SEQ ID NO:179; SEQ ID NO:2; SEQ BD NO:260; SEQ ID NO:306; SEQ ID NO:140; SEQ ID NO:127; SEQ ID NO:293; SEQ ID NO:195; SEQ ID NO:191; SEQ ID NO:263; SEQ ID NO:1; SEQ ID NO:298; SEQ ID NO:24; SEQ ID NO:258; SEQ ID NO:124; SEQ ID NO:7; SEQ ID NO:9; SEQ BD NO:303; e SEQ ID NO:6.

3. Polipeptídeo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado

pelo fato de compreender uma seqüência selecionada a partir de SEQ ID NO:312; SEQ ID NO:262; SEQ ID NO:266; SEQ ID NO:232; SEQ ID NO:88; SEQ ID NO:297; SEQ ID NO:167; SEQ ID NO:107; SEQ ID NO:208; SEQ ID NO:94; SEQ ID NO:141; SEQ ID NO:46; SEQ ID NO:171; SEQ ID NO:310; SEQ ID NO:176; SEQ ID NO:26; SEQ ID NO:89; SEQ ID NO:296; SEQ ID NO:148; SEQ ID NO:18; SEQ ID NO:10; SEQ ID NO:87; SEQ ID NO:103; SEQ ID NO:234; SEQ ID NO:30; SEQ ID NO:179; SEQ ID NO:2; SEQ ID NO:260; SEQ ID NO:306; SEQ ID NO:140; SEQ ID NO:127; SEQ ID NO:293; SEQ ID NO:195; SEQ ID NO:191; SEQ ID NO:263; SEQ ID NO:1; SEQ ID NO:298; SEQ ID NO:24; SEQ ID NO:258; SEQ ID NO:124; SEQ ID NO:7; SEQ ID NO:9; SEQ ID NO:303; e SEQ ID NO:6.

4. Polipeptídeo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a atividade antiviral do polipeptídeo é pelo menos duas vezes maior do que a atividade antiviral de huIFN-alfa 2b ou huIFN-alfa 2a no ensaio antiviral HeLa/EMCV.

5. Conjugado, caracterizado pelo fato de compreender

(i) o polipeptídeo como definido na reivindicação 1; e

(ii) uma porção não polipeptídica covalentemente ligada ao polipeptídeo.

6. Conjugado de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de compreender pelo menos duas porções não polipeptídicas.

7. Conjugado de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de compreender uma porção não polipeptídica covalentemente ligada a um resíduo de cisteína.

8. Conjugado de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de compreender uma porção não polipeptídica covalentemente ligada a um resíduo de lisina ou ao grupo amino N-terminal.

9. Conjugado de acordo com a reivindicação 5, caracterizado

pelo fato de compreender uma porção não polipeptídica covalentemente ligada a um resíduo de lisina.

5 10. Conjugado de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de compreender uma porção não polipeptídica ligada ao grupo amino N-terminal.

11. Conjugado de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a porção não polipeptídica é um polietilenoglicol.

12. Conjugado de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a porção não polipeptídica é um açúcar.

10 13. Conjugado de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o açúcar é ligado a um sítio de N-glicosilação do polipeptídeo.

15 14. Composição, caracterizada pelo fato de compreender o polipeptídeo como definido na reivindicação 1 e um excipiente farmacologicamente aceitável.

15. Composição, caracterizada pelo fato de compreender o conjugado como definido na reivindicação 5 e um excipiente farmacologicamente aceitável.

20 16. Polinucleotídeo isolado ou recombinante, caracterizado pelo fato de compreender uma sequência de ácidos nucleicos que codifica o polipeptídeo como definido na reivindicação 1.

17. Célula hospedeira, caracterizada pelo fato de compreender o polinucleotídeo como definido na reivindicação 16.

25 18. Vetor, caracterizado pelo fato de compreender o polinucleotídeo como definido na reivindicação 16.

19. Vetor de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que é um vetor de expressão compreendendo o polinucleotídeo operavelmente ligado a um promotor.

20. Célula hospedeira, caracterizada pelo fato de compreender

o vetor como definido na reivindicação 18.

21. Composição, caracterizada pelo fato de compreender o polinucleotídeo como definido na reivindicação 16 e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

5 22. Método para preparar o polipeptídeo como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender:

10 fornecer uma cultura compreendendo uma célula hospedeira, a célula hospedeira compreendendo um vetor de expressão compreendendo um promotor operavelmente ligado a um polinucleotídeo, o polinucleotídeo compreendendo uma sequência de ácidos nucleicos que codifica o polipeptídeo,

cultivar a cultura em condições que permitem expressão do polipeptídeo, e recuperar o polipeptídeo.

15 23. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a célula hospedeira é uma célula hospedeira eucariótica.

24. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a célula hospedeira é uma célula hospedeira bacteriana.

25. Método para preparar um conjugado, caracterizado pelo fato de compreender

20 (i) fornecer o polipeptídeo como definido na reivindicação 1, e
(ii) ligar pelo menos uma porção não polipeptídica ao polipeptídeo, em que o conjugado resultante exibe atividade antiviral.

26. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que a etapa de fornecer o polipeptídeo compreende:

25 fornecer uma cultura compreendendo uma célula hospedeira, a célula hospedeira compreendendo um vetor de expressão compreendendo um promotor operavelmente ligado a um polinucleotídeo, o polinucleotídeo compreendendo uma sequência de ácidos nucleicos que codifica o polipeptídeo,

cultivar a cultura em condições que permitem expressão do polipeptídeo, e recuperar o polipeptídeo.

27. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que a célula hospedeira é uma célula hospedeira eucariótica ou uma célula hospedeira bacteriana.

28. Método para inibir replicação de um vírus em células infectadas com o vírus, caracterizado pelo fato de compreender: administrar às células o polipeptídeo como definido na reivindicação 1 ou o conjugado como definido na reivindicação 5 em uma quantidade eficaz para inibir replicação do vírus nas células, com isto inibindo replicação do vírus em ditas células.

29. Método para reduzir o número de cópias de um vírus em células infectadas com o vírus, caracterizado pelo fato de compreender: administrar o polipeptídeo como definido na reivindicação 1 ou o conjugado como definido na reivindicação 5 às células em uma quantidade eficaz para reduzir o número de cópias do vírus nas células, com isto reduzindo o número de cópias do vírus em ditas células.

30. Método para reduzir o nível de RNA de HCV no soro de um paciente infectado com HCV, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao paciente o polipeptídeo como definido na reivindicação 1 ou o conjugado como definido na reivindicação 5 em uma quantidade eficaz para reduzir o nível de RNA de HCV comparado com o nível de RNA de HCV presente antes do início de tratamento.

31. Método para reduzir o nível de DNA de HBV em soro de um paciente infectado com HBV, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao paciente o polipeptídeo como definido na reivindicação 1 ou o conjugado como definido na reivindicação 5 em uma quantidade eficaz para reduzir o nível de DNA de HBV comparado com o nível de DNA de HBV presente antes do início de tratamento.

32. Método para reduzir o nível de RNA de HIV em soro de um paciente infectado com HIV, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao paciente o polipeptídeo como definido na reivindicação 1 ou o conjugado como definido na reivindicação 5 em uma quantidade eficaz para
5 reduzir o nível de RNA de HIV comparado com o nível de RNA de HIV presente antes do início de tratamento.

33. Polipeptídeo de acordo com a reivindicação 1 ou o conjugado de acordo com a reivindicação 5 caracterizado pelo fato de ser para uso como um produto farmacêutico.

10 34. Uso do polipeptídeo como definido na reivindicação 1 ou do conjugado como definido na reivindicação 5, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um produto farmacêutico para inibir replicação de um vírus em células infectadas com o vírus.

15 35. Uso do polipeptídeo como definido na reivindicação 1 ou do conjugado como definido na reivindicação 5, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um produto farmacêutico para reduzir o número de cópias de um vírus em células infectadas com o vírus.

20 36. Uso do polipeptídeo como definido na reivindicação 1 ou do conjugado como definido na reivindicação 5 caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um produto farmacêutico para reduzir o nível de um vírus no soro de um paciente infectado com o vírus.

37. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 34-36, caracterizado pelo fato de que o vírus é HCV, HBV, ou HIV.

	*	20	*	40	*	60	*	80	
SEQ:001	:	CDLPQTHSLGNRRALILIAQMGRISFFSCLKDRHDFGLPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTFNLFSTEDSSAAWEQSLLEKF	:						85
hIFNa-1a	:	...E...D...T.M...S...S...M...F...P...L...I...T.K...DED..D..	:						85
hIFNa-2b	:	...S...T.M...R...L...L...F...-...ET.P...I...K...DET..D..	:						84
hIFNa-4b	:	...H...H...H...H...F.E...H...T...K...T.DET..D..	:						85
hIFNa-5	:	...S...T.MIM...F...F...F...K...T.DET..D..	:						85
hIFNa-6	:	...H...TMM...R...L...RF...E...V...K...V.DER..D.L	:						85
hIFNa-7	:	...R...R...R...E.RF.E...H...T...K...LDET..DE.	:						85
hIFNa-8b	:	...G...G...RI...M...M...KN...DET..	:						85
hIFNa-10a	:	...N.S...N...T.M.M...R...EF...AF...K...DET..D..	:						85
hIFNa-14a	:	...H...H...Y...F...V...T...K...DET..D..	:						85
hIFNa-16	:	...F...F...F...F...F...T...K...T...	:						85
hIFNa-17b	:	...F...F...F...F...F...T...K...T...	:						85
hIFNa-21b	:	...F...F...F...F...F...T...K...T...	:						85

	*	100	*	120	*	140	*	160	
SEQ:001	:	STELYRQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNADSIPLPVKKYFRITLYLITEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						166
hIFNa-1a	:	C...Q...M.ER.G...A...A.R...Q...K...L.L...E...S...	:						166
hIFNa-2b	:	Y...Q...G...T...KE...V...A.R...Q...L...L...ES..S...	:						165
hIFNa-4b	:	Q...Q...MM...D...V...T.R...Q...L...L...A...E...D...	:						166
hIFNa-5	:	Y...Q...M...W.GG...E...A.R...Q...M...S.R...E...D...	:						166
hIFNa-6	:	Y...Q...M...W.GG...E...A.R...Q...M...S.R...E...D...	:						166
hIFNa-7	:	Q...Q...S.M...I.S...YE...A.R...Q...S...L.I...KS...	:						166
hIFNa-8b	:	YI.DQ...S.M...I.S...YE...A.R...Q...S...L.I...KS...	:						166
hIFNa-10a	:	Q...Q...S.M...I.S...YE...A.R...Q...S...L.I...KS...	:						166
hIFNa-14a	:	YI.FQ.M...T...IA...E...A.R...Q...MG...L...I...D...	:						166
hIFNa-16	:	YI.FQ...T...IA...E...A.R...Q...MG...L...I...D...	:						166
hIFNa-17b	:	Q...Q...N...M...E...A.R...Q...V...A...Q...L.KIF.E...	:						166
hIFNa-21b	:	Q...Q...N...M...E...A.R...Q...V...A...Q...L.KIF.E...	:						166

Fig. 1

SEQ:312	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRI	SPFSC	LKDRHDFG	FPEEEF	DGHQFQ	KTAISVL	HEMIQQT	FNLFST	KDSSAAW	DERILLEKF	:	85
hIFNa-1a	E...D...T.M...	S...S...M...	Q...	N...AP	L...I...	T...	D.D...	:	85			
hIFNa-2b	S...T.M...	R...L...H...	Q...	-N...AET.P	I...	T.D...	:	84				
hIFNa-4b						E...	EQS...	:	85			
hIFNa-5	S...T.MIM...		Q...	N...A...		T...T.D...	:	85				
hIFNa-6	H...TMM...	R...L...R...Q...	R...Q...	N...AE...	V...	D.L...	:	85				
hIFNa-7	R...		E.R...			E...	EQS...	:	85			
hIFNa-8b		R...	E...Q...	DK...A...		L...T.DE...	:	85				
hIFNa-10a		G...	RI.Q...	N...A...		E...	EQS...	:	85			
hIFNa-14a	N.S...N...T.M.M...	R...	E...Q...	N...A...	M...	N...	T...	:	85			
hIFNa-16		H...Y...	Q.V...	N...A...AF		T.D...	:	85				
hIFNa-17b			L.Q...	N...		E...	EQS...	:	85			
hIFNa-21b			Q...	N...A...		T...EQS...	:	85				

	*	100	*	120	*	140	*	160
SEQ: 312	:	YIELDQQLNDLESCVMQEVGVTGTPLMNEDSILAVKKYFQRITLYLMEKKYSPCAWEVWVRAEIMRSFSTNLQKRLRRKE	:	166				
hIFNa-1a	:	CT.Y.....A.....ER.GE.....A.....R.....T.....L.L.....E.....	:	166				
hIFNa-2b	:	T.Y.....A.I.G...E...K...R...K...K...L...ES.S...	:	165				
hIFNa-4b	:	ST.Y.....A.I...EE...V...R...T...L...D	:	166				
hIFNa-5	:	T.Y.....A.M...ED...V...T.R...T...L.A...E.....	:	166				
hIFNa-6	:	T.Y.....A...W.G...R...T...S.R...E.....	:	166				
hIFNa-7	:	ST.Y.....A.I...EE...F...R...K.G...D	:	166				
hIFNa-8b	:	IES.Y.....R...T...S.....L.I.....KS..	:	166				
hIFNa-10a	:	ST.Y.....A.I...EE.....R...I.R.....L.....D	:	166				
hIFNa-14a	:	F.M.....A.I...EE.....R.....D	:	166				
hIFNa-16	:	F.....A.T...EEIA.....R...G.....G...D	:	166				
hIFNa-17b	:	ST.Y...N.A.I...MEE.....R...T...L...I...D	:	166				
hIFNa-21b	:	ST.N.....A.I...EE...V...T...L.KIF.E.....	:	166				

Fig. 2

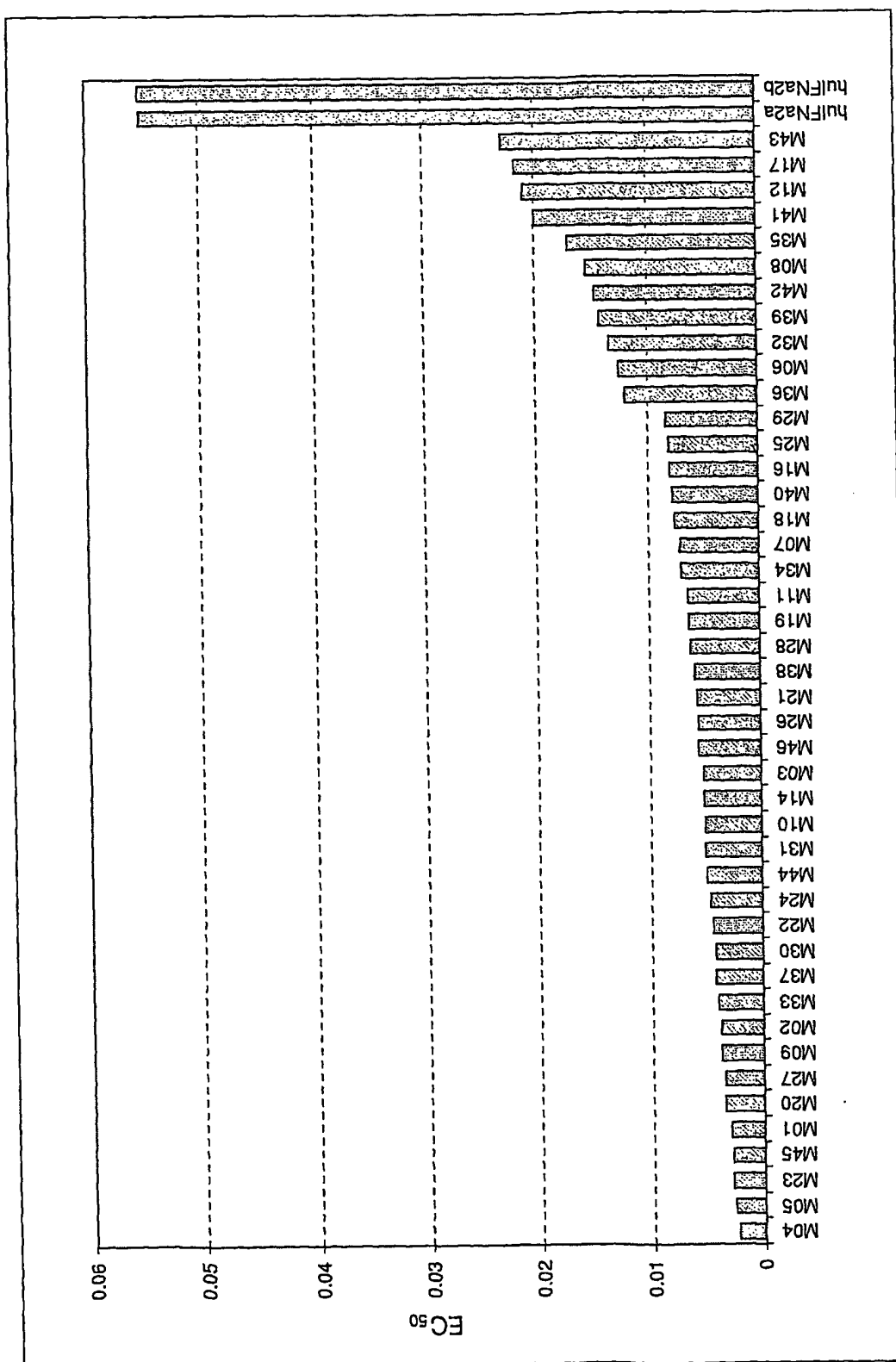


Fig. 3

Matriz de substituição BLOSUM62

	A	R	N	D	C	Q	E	G	H	I	L	K	M	F	P	S	T	W	Y	V	B	Z	X	*
A	4	-1	-2	-2	0	-1	-1	0	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	1	0	-3	-2	0	-2	-1	0	-4
R	-1	5	0	-2	-3	1	0	-2	0	-3	-2	2	-1	-3	-2	-1	-1	-3	-2	-3	-1	0	-1	-4
N	-2	0	6	1	-3	0	0	0	1	-3	-3	0	-2	-3	-2	1	0	-4	-2	-3	3	0	-1	-4
D	-2	-2	1	6	-3	0	2	-1	-1	-3	-4	-1	-3	-3	-1	0	-1	-4	-3	-3	4	1	-1	-4
C	0	-3	-3	-3	9	-3	-4	-3	-3	-1	-1	-3	-1	-2	-3	-1	-1	-2	-2	-1	-3	-3	-2	-4
Q	-1	1	0	0	-3	5	2	-2	0	-3	-2	1	0	-3	-1	0	-1	-2	-1	-2	0	3	-1	-4
E	-1	0	0	2	-4	2	5	-2	0	-3	-3	1	-2	-3	-1	0	-1	-3	-2	-2	1	4	-1	-4
G	0	-2	0	-1	-3	-2	-2	6	-2	-4	-4	-2	-3	-3	-2	0	-2	-2	-3	-3	-1	-2	-1	-4
H	-2	0	1	-1	-3	0	0	-2	8	-3	-3	-1	-2	-1	-2	-1	-2	-2	2	-3	0	0	-1	-4
I	-1	-3	-3	-3	-1	-3	-3	-4	-3	4	2	-3	1	0	-3	-2	-1	-3	-1	3	-3	-3	-1	-4
L	-1	-2	-3	-4	-1	-2	-3	-4	-3	2	4	-2	2	0	-3	-2	-1	-2	-1	1	-4	-3	-1	-4
K	-1	2	0	-1	-3	1	1	-2	-1	-3	-2	5	-1	-3	-1	0	-1	-3	-2	-2	0	1	-1	-4
M	-1	-1	-2	-3	-1	0	-2	-3	-2	1	2	-1	5	0	-2	-1	-1	-1	-1	1	-3	-1	-1	-4
F	-2	-3	-3	-3	-2	-3	-3	-3	-1	0	0	-3	0	6	-4	-2	-2	1	3	-1	-3	-3	-1	-4
P	-1	-2	-2	-1	-3	-1	-1	-2	-2	-3	-3	-1	-2	-4	7	-1	-1	-4	-3	-2	-2	-1	-2	-4
S	1	-1	1	0	-1	0	0	0	-1	-2	-2	0	-1	-2	-1	4	1	-3	-2	-2	0	0	0	-4
T	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	-2	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	1	5	-2	-2	0	-1	-1	0	-4
W	-3	-3	-4	-4	-2	-2	-3	-2	-2	-3	-2	-3	-1	1	-4	-3	-2	11	2	-3	-4	-3	-2	-4
Y	-2	-2	-2	-3	-2	-1	-2	-3	2	-1	-1	-2	-1	3	-3	-2	-2	2	7	-1	-3	-2	-1	-4
V	0	-3	-3	-3	-1	-2	-2	-3	-3	3	1	-2	1	-1	-2	-2	0	-3	-1	4	-3	-2	-1	-4
B	-2	-1	3	4	-3	0	1	-1	0	-3	-4	0	-3	-3	-2	0	-1	-4	-3	-3	4	1	-1	-4
Z	-1	0	0	1	-3	3	4	-2	0	-3	-3	1	-1	-3	-1	0	-1	-3	-2	-2	1	4	-1	-4
X	0	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-2	0	0	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-4
*	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	-4	1	-4

Fig. 4

A.

C	L	K	D	R	H	D	F	G	L	P	Q	E	E	F	D	G	N	Q	F	Q	K	T	Q
	L	K	D	R	H	D	F	G	F	P	E	E	E	F	D	G	H	Q	F	Q	K		
	4	5	6	5	8	6	6	6	0	7	2	5	5	6	6	6	1	5	6	5	5		

= 105

B.

C	L	K	D	R	H	D	F	G	F	P	E	E	E	F	D	G	H	Q	F	Q	K	
	L	K	D	R	H	D	F	G	F	P	Q	E	E	F	G	N	Q	F	Q	K	A	
	4	5	6	5	8	6	6	6	6	7	2	5	5	6	-1	0	0	-3	-3	1	-1	

= 70

C.

C	L	K	D	R	H	D	F	G	F	P	E	E	E	F	D	G	H	Q	F	Q	K	A
	L	K	D	R	H	D	F	G	F	P	Q	E	E	F	-	G	N	Q	F	Q	K	
	4	5	6	5	8	6	6	6	6	7	2	5	5	6	-12	6	1	5	6	5	5	

= 93

Fig. 5

	*	20	*	40	*	60	*	80		
SEQ_001	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GLPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STEDSSAAWEQSLLEKF	: 85
SEQ_002	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEL	IQQTENL	STKNSSAALDETLLEDF	: 85
SEQ_003	:	CDLPQTHSLGSRRAL	ILLAQMRRIS	SPFSCLKDRHDF	GLPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STEDSSAAWEQSLLEKF	: 85
SEQ_004	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEL	IQQTENL	STKNSSAALDETLLEDF	: 85
SEQ_005	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STKNSSAAWDEDLDDKF	: 85
SEQ_006	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEL	IQQTENL	STKNSSAALDETLLEDF	: 85
SEQ_007	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRYDF	GFPQEEFDGHQ	FQKTQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STEDSSAAWDETLLEDF	: 85
SEQ_008	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEL	IQQAENL	STKNSSAALDETLLEDF	: 85
SEQ_009	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMRRIS	SPFSCLKDRYDF	GFPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STKNSSAAWDETLLEDF	: 85
SEQ_010	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRYDF	GFPQEEFDGHQ	FQKTQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STKNSSAAWDETLDDKF	: 85
SEQ_011	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEL	IQQTENL	STKNSSAALDETLLEDF	: 85
SEQ_012	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STKNSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_013	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEL	IQQTENL	STKNSSAAWDETLLEDF	: 85
SEQ_014	:	CDLPQTHSLDNRRRT	MLLAQMSRIS	SPSSCLMDRHD	FQFPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SAFHEMIQ	QQTENL	STKNSSAAWDETLLEDF	: 85
SEQ_015	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHEFR	FPPEEFDGHQ	FQKTQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STKNSSDSDTWDATILLDEF	: 85
SEQ_016	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPQEEFDGHQ	FQKTQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STEDSSAAWDETLLEDF	: 85
SEQ_017	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRYDF	FEFPQEEFDGHQ	FQKAQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STEDSSAAWDETLLEDF	: 85
SEQ_018	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GLPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STEDSSAAWEQSLLEKF	: 85
SEQ_019	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STKNSSAAWDETLLEDF	: 85
SEQ_020	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHEFR	FPPEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STKNSSDSDTWDATILLDEF	: 85
SEQ_021	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEL	IQQTENL	STKNSSAALDETLLEDF	: 85
SEQ_022	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STKNSSAAWDETLLEDF	: 85
SEQ_023	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STKNSSAAWDEDLDDKF	: 85
SEQ_024	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPQEEFDGNQ	FQKTQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STEDSSAAWDETLLEDF	: 85
SEQ_025	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEL	IQQTENL	STEDSSAAWDETLLEDF	: 85
SEQ_026	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPQEEFDGNQ	FQKAQVI	SVLHEMIQ	QQTENL	STKNSSAAWDETLDDKF	: 85
SEQ_027	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPPEEFDGHQ	FQKTQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STKNSSDSDTWDATILLDEF	: 85
SEQ_028	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STKNSSAAWDETLLEDF	: 85
SEQ_029	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHDF	GFPQEEFDGNQ	FQKAQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STKNSSDSDTWDATILLDEF	: 85
SEQ_030	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	ILLAQMGRIS	SPFSCLKDRHEFR	FPPEEFDGHQ	FQKTQAIS	SVLHEMIQ	QQTENL	STKNSSAAWDETLLEDF	: 85

Fig. 6A

	*	20	*	40	*	60	*	80				
SEQ_031	:	CDLPQTHSLGNRRRA	:	FILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPPQEEFDCSQ	:	FQKAQAISVLHEMIQQTFFNLFSTKNSSAAWDEDLLDKF	:	85
SEQ_032	:	CDLPQTHSLGNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPPQEEFDGNQF	:	QKAPASVLHEVIQQTFFNLFSTEDSSAAWDETLLDEF	:	85
SEQ_033	:	CDLPQTHSLRNRRRA	:	ILLARMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPPQEEFDGNQF	:	QKAQAISVLHEMMQQTFFNLFSTEDSSAAWDETLLDEF	:	85
SEQ_034	:	CDLPQTHSLRNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SHFSCLKDRHDF	:	GFPPQEEFDGNQF	:	QKAQAISVLHEMIQQTFFNLFSTKSSVAVDETLLLEKF	:	85
SEQ_035	:	CDLPQTHSLRNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPPQEEFDGNQF	:	QKAPASVLHEVIQQTFFNLFSTKSSAAWDETLLDEF	:	85
SEQ_036	:	CDLPQTHSLGNRRRA	:	FILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPPQEEFDGNQF	:	QKAQAISVLHEMIQQTFFNLFSTKNSSAAWDEDLLDEF	:	85
SEQ_037	:	CDLPQTHSLRNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SHFSCLKDRYDF	:	GFPPQEEFDGHQF	:	QKTOAISVLHEMIQQTFFNLFSTEDSSAAWDETLLDEF	:	85
SEQ_038	:	CDLPQTHSLGNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPPQEEFDGNQF	:	QKAPASVLHELIQQTFFNLFSTKNSSAAWDETLLDEF	:	85
SEQ_039	:	CDLPQTHSLGNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPEEFDGHQF	:	QKTOAISVLHEMIQQTFFNLFSTKSSAAWDERLLEKF	:	85
SEQ_040	:	CDLPQTHSLRNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPEEFDGHQF	:	QKTOAISVLHEMIQQTFFNLFSTKSSAAWDETLLDEF	:	85
SEQ_041	:	CDLPQTHSLRNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPPQEEFDGNQF	:	QKAQAISVLHELIQQTFFNLFSTKSSAAWDETLLDEF	:	85
SEQ_042	:	CDLPQTHSLGNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPPQEEFDGNQF	:	QKAPASVLHEVIQQTFFNLFSTKSSAAWDETLLDEF	:	85
SEQ_043	:	CDLPQTHSLRNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPPQEEFDGNQF	:	QKAQAISVLHELIQQTFFNLFSTKNSSAALDETLLDEF	:	85
SEQ_044	:	CDLPQTHSLGNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPPQEEFDGNQF	:	QKAQAISVLHEMIQQTFFNLFSTEDSSAAWEQSLLEKF	:	85
SEQ_045	:	CDLPQTHSLGNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPPQEEFDGNQF	:	QKAPASVLHEVIQQTFFNLFSTKSSAAWDETLLDEF	:	85
SEQ_046	:	CDLPQTHSLGNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPEEFDGHQF	:	QKTOAISVLHEMIQQTFFNLFSTKSSAAWDERLLEKF	:	85
SEQ_047	:	CDLPQTHSLGNRRRA	:	FILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPPQEEFDGNQF	:	QKAQAISVLHEMIQQTFFNLFSTKNSSAALDETLLDEF	:	85
SEQ_048	:	CDLPQTHSLGHRRRTM	:	LLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GLPQEEFDGNQF	:	QKAQAISVLHELIQQTFFNLFSTKNSSAALDETLLDEF	:	85
SEQ_049	:	CDLPQTHSLRNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPPQEEFDGNQF	:	QKAQAISVLHELIQQTFFNLFSTKNSSAALDETLLDEF	:	85
SEQ_050	:	CDLPQTHSLGNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPPQEEFDGNQF	:	QKAPASVLHEVIQQTFFNLFSTKSSAAWDETLLDEF	:	85
SEQ_051	:	CDLPQTHSLGNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPPQEEFDGNQF	:	QKAPASVLHEVIQQTFFNLFSTKSSAAWDETLLDEF	:	85
SEQ_052	:	CDLPQTHSLDNRRRTM	:	LLAQMGRI	:	SPSSCLMDRHD	:	FGFPQEEFVFDGNQF	:	QKAQAISVLHEMIQQTFFNLFSTEDSSDTWDATLLDKF	:	85
SEQ_053	:	CDLPQTHSLGNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	GFPEEFDGNQF	:	QKAQAISVLHEVIQQTFFNLFSTKSSAALDETLLLEKF	:	85
SEQ_054	:	CDLPQTHSLGNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	IEPFSCLKDRHDF	:	GFPPQEEFDGNQF	:	QKAQAISVLHEMIQQTFFNLFSTKSSATWEQSLLEKF	:	85
SEQ_055	:	CDLPQTHSLRNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SHFSCLKDRHDF	:	GFPEEFDGHQF	:	QKAQAISVLHEMIQQTFFNLFSTEDSSAAWDETLLDEF	:	85
SEQ_056	:	CDLPQTHSLGNRRRTM	:	LLAQMGRI	:	SPSSCLMDRYD	:	FEFFPQEEFG-NQF	:	QKVQAIFLFHEMIQQTFFNLFSTKSSAAWDETLLDKF	:	84
SEQ_057	:	CDLPQTHSLRNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHEFR	:	FPPEEFDGHQF	:	QKTOAISVLHEMIQQTFFNLFSTEDSSAAWEQSLLEKF	:	85
SEQ_058	:	CDLPQTHSLGNRRRA	:	ILLGQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	RIPEVEFDGNQF	:	QKAQAISVLHEMIQQTFFNLFSTKSSAAWEQSLLEKF	:	85
SEQ_059	:	CDLPQTHSLGHRRRTM	:	LLAQMGRI	:	SLFSLKDRHDF	:	RIPEVEFDGNQF	:	QKAQAISVLHEVIQQTFFNLFSTKSSAAWDETLLDKF	:	85
SEQ_060	:	CDLPQTHSLRNRRRA	:	ILLAQMGRI	:	SPFSCLKDRHDF	:	RIPEVEFDGNQF	:	QKAQAISVLHEMMQQTFFNLFSTKHSSATWEDETLLDKF	:	85

Fig. 6B

	*	20	*	40	*	60	*	80				
SEQ_061	:	CDLPQTHSLR	SRRTMLLAQM	RRISLFSCL	KDRHDFGLP	QEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTKHSSATWDETL	DKF	: 85	
SEQ_062	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	GRISLSPF	SCLKDRHDFR	IPQEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEMMQQT	FNLFSTKHSSATWDETL	DKF	: 85	
SEQ_063	:	CDLPQTHSLR	NRRLILLAQM	GRISLFSCL	KDRHDFRFP	QEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEVIQQT	FNLFSTEDSSATWEQ	SLLLEKF	: 85	
SEQ_064	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	GRISLFSCL	KDRHDFRFP	QEEFG-NQF	KAKAIAISVL	HEMMQQT	FNLFSTKNSSAAWDETL	DKL	: 84	
SEQ_065	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	RRISLSPF	SCLKDRHDFR	IPQEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEVIQQT	FNLFSTKNSSAAWDETL	DKF	: 85	
SEQ_066	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	GRISLFSCL	KDRHDFGFP	QEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTKDSSATWEQ	SLLLEKF	: 85	
SEQ_067	:	CDLPQTHSLR	NRRLILLAQM	GRISLFSCL	KDRHDFEFP	QEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTEDSSAAWDETL	DKF	: 85	
SEQ_068	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	RRISLFSCL	KDRHDFEFP	QEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTKDSSAAWDETL	DKF	: 85	
SEQ_069	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	GRISLSPF	SCLKDRHDFR	IPQEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTEDSSAAWDETL	DKL	: 85	
SEQ_070	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	GRISLSPF	SCLKDRHDFR	IPQEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTEDSSAAWDETL	DKL	: 85	
SEQ_071	:	CDLPQTHSLR	NRRLILLAQM	GRISLSPF	SCLKDRHDFR	FPPEEFDGHQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTKNSSAAWDETL	DKF	: 85	
SEQ_072	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	GRISLSPF	SCLKDRHDFR	IPQEEFDGHQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTEDSSAAWDETL	DKL	: 85	
SEQ_073	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	GRISLFSCL	KDRHDFRFP	QEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEVIQQT	FNLFSTEDSSAAWDETL	DEF	: 85	
SEQ_074	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	GRISLFSCL	KDRHDFRFP	QEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTKDSSATWDA	TLLDEF	: 85	
SEQ_075	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	RRISLFSCL	KDRHDFGFP	PEEFDGHQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTEDSSAAWDETL	DKF	: 85	
SEQ_076	:	CDLPQTHSLR	NRRAFI	LLTQMGR	ISLFSCL	KDRHDFGFP	PEEFDGHQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTEDSSAAWDETL	DKF	: 85
SEQ_077	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	GRISLSPF	SCLKDRHDFG	FPPEEFDGHQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTEDSSAAWDETL	DKF	: 85	
SEQ_078	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	GRISLFSCL	KDRHDFGFP	PEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTEDSSAAWDETL	DKF	: 85	
SEQ_079	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	GRISLFSCL	KDRHDFRFP	QEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTEDSSAAWDETL	DKF	: 85	
SEQ_080	:	CDLPQTHSLR	NRRLILLAQM	GRISLFSCL	KDRHDFGFP	PEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEVIQQT	FNLFSTKDSSAAWDETL	DKF	: 85	
SEQ_081	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	GRISLFSCL	KDRHDFEFP	QEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTKHSSATWDETL	DKF	: 85	
SEQ_082	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	GRISLFSCL	KDRHDFRFP	QEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEVIQQT	FNLFSTKDSSAAWDETL	DKF	: 85	
SEQ_083	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	RRISLFSCL	KDRHDFEFP	QEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTKDSSAAWDETL	DKF	: 85	
SEQ_084	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	GRISLFSCL	KDRHDFEFP	QEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTEDSSAAWDETL	DKF	: 85	
SEQ_085	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	GRISLSPF	SCLKDRHDFR	IPQEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTEDSSAAWDETL	DKF	: 85	
SEQ_086	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	GRISLFSCL	KDRHDFGFP	PEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HELIQQT	FNLFSTEDSSAAWDETL	DKF	: 85	
SEQ_087	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	GRISLSPF	SCLKDRHDFR	IPQEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEMMQQT	FNLFSTKHSSAAWDETL	DKF	: 85	
SEQ_088	:	CDLPQTHSLR	NRRLILLAQM	GRISLFSCL	KDRHDFGFP	PEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTEDSSAAWDETL	DKF	: 85	
SEQ_089	:	CDLPQTHSLG	NRRLILLAQM	GRISLFSCL	KDRHDFGFP	PEEFDGHQVQK	QAIFLFEVI	QQT	FNLFSTKHSSAAWDETL	DKF	: 85	
SEQ_090	:	CDLPQTHSLG	NRRTMLLAQM	RRISLFSCL	KDRHDFGFP	PEEFDGNQF	KAKAIAISVL	HEMIQQT	FNLFSTEDSSATWEQ	SLLLEKF	: 85	

Fig. 6C

	*	20	*	40	*	60	*	80	
SEQ_091	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISLFSCLKDRHDFGFPEEEFDGNQFQKAQAISVLHEVIQQTFNLFSTEDSSAAWEQSLLDKF	:						85
SEQ_092	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLGQMGRISPFSCSKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTFNLFSTEDSSAAWDETLLDKF	:						85
SEQ_093	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISPFSCSKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMVQQTFNLFSTEDSSAAWEQSLLEKF	:						85
SEQ_094	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISPFSCSKDRHDFGFPEEEFDGHQFQKTAISVLHEMMQQTFNLFSTEDSSAAWEQSLLEKF	:						85
SEQ_095	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISLFSCLKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHELIQQTFNLFSTEDSSAAWEQSLLEKF	:						85
SEQ_096	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISPFSCSKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMVQQTFNLFSTEDSSAAWDETLLDKF	:						85
SEQ_097	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISLFSCLKDRHDFGFPEEEFDGHQFQKAQAISVLHEMMQQTFNLFSTEDSSATWDATLLDKF	:						85
SEQ_098	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLGQMGRISPFSCSKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTFNLFSTEDSSAAWEQSLLEKF	:						85
SEQ_099	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISLFSCLKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTFNLFSTKDSSDTWDADLLDKF	:						85
SEQ_100	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISLFSCLKDRHDFGLPQEEFDGHQFQKTAISVLHELIQQTFNLFSTEDSSATWEQSLLEKF	:						85
SEQ_101	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISLFSCLKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAPASVLHEVIQQTFNLFSTKDSSATWDETLLDKF	:						85
SEQ_102	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISLFSCLKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEVIQQTFNLFSTKDSSAAWDETLLDKF	:						85
SEQ_103	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLGQMGRISPFSCSKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTFNLFSTEDSSAAWEQSLLEKF	:						85
SEQ_104	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISPFSCSKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTFNLFSTEDSSAAWEQSLLEKF	:						85
SEQ_105	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISLFSCLKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTFNLFSTKDSSAAWEQSLLDKF	:						85
SEQ_106	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISLFSCLKDRHDFGFPEEEFDGHQFQKAQAISVLHEMIQQTFNLFSTKDSSAAWDETLLDKF	:						85
SEQ_107	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISLFSCLKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKTAISVLHEMIQQTFNLFSTEDSSAAWDETLLDKF	:						85
SEQ_108	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISLFSCLKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMVQQTFNLFSTEDSSAAWEQSLLEKF	:						85
SEQ_109	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISLFSCLKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTFNLFSTKDSSAAWDETLLDKF	:						85
SEQ_110	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISLFSCLKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKTAISVLHEMIQQTFNLFSTKDSSAAWDETLLDKF	:						85
SEQ_111	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLGQMGRISPFSCSKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTFNLFSTKDSSATWEQSLLEKF	:						85
SEQ_112	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISPFSCSKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTFNLFSTKDSSAAWEQSLLEKF	:						85
SEQ_113	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISPFSCSKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTFNLFSTEDSSAAWEQSLLEKF	:						85
SEQ_114	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISPFSCSKDRHDFGFPEEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTFNLFSTEDSSATWEQSLLEKF	:						85
SEQ_115	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISPFSCSKDRHDFGLPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTFNLFSTKDSSDTWDETLLDKF	:						85
SEQ_116	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISPFSCSKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMVQQTFNLFSTEDSSAAWEQSLLEKF	:						85
SEQ_117	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISLFSCLKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTFNLFSTEDSSAAWEQSLLEKF	:						85
SEQ_118	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISPFSCSKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEVIQQTFNLFSTKDSSAAWDETLLDKF	:						85
SEQ_119	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAAQMGRIISLFSCLKDRHDFGFPEEEFDGNQFQKAQAISVLHEMMQQTFNLFSTKHSSATWDETLLDKF	:						85
SEQ_120	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLGQMGRISPFSCSKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTFNLFSTEDSSAAWEQSLLEKF	:						85

Fig. 6D

	*	20	*	40	*	60	*	80	
SEQ_121	:	CDLPQTHSLGHRRTMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFEFFDGHQFQKAQAISVLHEVMQQTENLFSTKNSSAAWEQSLLDKF	:						: 85
SEQ_122	:	CDLPQTHSLGHRRTMMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFRPQEEFDGHQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTEDSSAAWEQSLLDKF	:						: 85
SEQ_123	:	CDLPQTHSLGNRRRTMMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTKSSDTWDATLLDKF	:						: 85
SEQ_124	:	CDLPQTHSLGNRRRALILGQMGRISLFSCLKDRHDFRIPQEEVDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTEDSSAAWEQSLLDKF	:						: 85
SEQ_125	:	CDLPQTHSLGNRRRALILGQMRRISLFSCLKDRHDFRIPREFFDGNQFQKAQAISVLHEVIQQTENLFSTKSSATWEQSLLDKF	:						: 85
SEQ_126	:	CDLPQTHSLGNRRRTMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTKSSATWEATLLDKF	:						: 85
SEQ_127	:	CDLPQTHSLGHRRTMMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFRIPQEEVDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTKSSAAWEATLLDKF	:						: 85
SEQ_128	:	CDLPQTHSLGNRRRALILGQMGRISLFSCLKDRHDFRIPQEEVDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTKSSAAWEQSLLDKF	:						: 85
SEQ_129	:	CDLPQTHSLGNRRRALILGQMGRISLFSCLKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTEDSSAAWEQSLLDKF	:						: 85
SEQ_130	:	CDLPQTHSLGHRRTMMLLAQMGRISLFSCLKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTEDSSAAWEATLLDKF	:						: 85
SEQ_131	:	CDLPQTHSLGNRRRTILLAQMGRISLFSCLKDRHDFEFPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTKHSSATWEATLLDKF	:						: 85
SEQ_132	:	CDLPQTHSLGNRRRTILLAQMGRISLFSCLKDRHDFEFPQEEFG-NQFQKAETIPVLHEMIQQTENLFSTEDSSAAWEQSLLDKF	:						: 84
SEQ_133	:	CDLPQTHSLGHRRTMMLLAQMGRISLFSCLKDRHDFGFEPEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTEDSSAAWEATLLDKF	:						: 85
SEQ_134	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISLFSCLKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTEDSSAAWEQSLLDKF	:						: 85
SEQ_135	:	CDLPQTHSLGHRRTMMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFRFPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTKSSDTWDATLLDEF	:						: 85
SEQ_136	:	CDLPQTHSLGNRRRTMMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEVIQQTENLFSTKSSAAWEATLLDKF	:						: 85
SEQ_137	:	CDLPQTHSLGNRRRTMMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEVIQQTENLFSTKSSAAWEATLLDKF	:						: 85
SEQ_138	:	CDLPQTHSLGNRRRALILGQMGRISLFSCLKDRHDFRIPPEEFDGHQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTKSSDTWEQSLLDKF	:						: 85
SEQ_139	:	CDLPQTHSLGNRRRTILLAQMGRISLFSCLKDRHDFEFPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTEDSSAAWEQSLLDKF	:						: 85
SEQ_140	:	CDLPQTHSLGNRRRTILLAQMGRISLFSCLKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTKSSATWDATLLDKF	:						: 85
SEQ_141	:	CDLPQTHSLGNRRAMMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFEFPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTKSSATWDATLLDKF	:						: 85
SEQ_142	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISLFSCLKDRYDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTKSSAAWEATLLDEF	:						: 85
SEQ_143	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISLFSCLKDRHDFRIPQEEVDGNQFQKAQAISVLHEVIQQTENLFSTKSSAAWEATLLDKF	:						: 85
SEQ_144	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISLFSCLKDRHDFGFPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTEDSSATWEATLLDKF	:						: 85
SEQ_145	:	CDLPQTHSLGNRRRALILGQMGRISLFSCLKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTEDSSAAWEQSLLDKF	:						: 85
SEQ_146	:	CDLPQTHSLGNRRRTILLAQMGRISLFSCLKDRHDFEFPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTKSSATWDATLLDKF	:						: 85
SEQ_147	:	CDLPQTHSLGHRRTMMLLAQMRRISLFSCLKDRHDFEFPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTEDSSATWEQSLLDKF	:						: 85
SEQ_148	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISLFSCLKDRHDFGLPQEEFDGHQFQKAQAISVLHEVIQQTENLFSTEDSSAAWEQSLLDKF	:						: 85
SEQ_149	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISLFSCLKDRHDFRIPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEMIQQTENLFSTEDSSAAWEQSLLDKF	:						: 85
SEQ_150	:	CDLPQTHSLGNRRRTILLAQMGRISLFSCLKDRHDFRFPQEEFDGNQFQKAQAISVLHEVIQQTENLFSTKSSAAWEATLLDKF	:						: 85

Fig. 6E

	*	20	*	40	*	60	*	80											
SEQ_151	:	CDLPQTHSLNRRL	IL	LAQMGRIS	PF	SCLKDRHDF	RIPQ	VEFDGNQ	FQKAEAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTEDSS	AAWEQS	LL	KEF	:	85		
SEQ_152	:	CDLPQTHSLGNRR	AL	IL	LAQMRRIS	SL	SCLKDRHDF	FEFPQ	EEFDGNQ	FQKAAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTKDSS	ATWDE	TL	LDKF	:	85	
SEQ_153	:	CDLPQTHSLGNRR	TM	ML	LAQMRRIS	SL	SCLKDRHDF	GFPEQ	EEFDGNQ	FQKAAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTKNSS	AAWDE	DL	LDKF	:	85	
SEQ_154	:	CDLPQTHSLNRRL	IL	LAQMRRIS	SL	SCLKDRHDF	RLPQ	EEFDGNQ	FQKAAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTKSSD	TWDA	TL	LDKF	:	85		
SEQ_155	:	CDLPQTHSLGHR	RT	TM	ML	LAQMRRIS	SL	SCLKDRHDF	GFPEQ	EEFDGNQ	FQKAAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTKSSD	TWDA	TL	LDKF	:	85
SEQ_156	:	CDLPQTHSLGNRR	AL	ML	LAQMRRIS	SL	SCLKDRQD	FGFP	EEFDGNQ	FQKAAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTKNSS	AAWDE	TL	LDKF	:	85	
SEQ_157	:	CDLPQTHSLNRRL	IL	LAQMGRIS	SL	SCLKDRHDF	RIPQ	EEFDGHQ	FQKAAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTEDSS	AAWEQS	LL	KEF	:	85		
SEQ_158	:	CDLPQTHSLGNRR	AL	IL	LAQMGRIS	PF	SCLKDRHDF	RIPQ	EEFDGNQ	FQKAAI	SVLHGM	IQQTENL	FSTKDSS	AAWDE	DL	LDKF	:	85	
SEQ_159	:	CDLPQTHSLNRRL	IL	LAQMGRIS	PF	SCLKDRHDF	RIPR	EEFDGNQ	FQKAEI	SVLHEV	IQQTENL	FSTKDSS	AAWDE	DL	LDKF	:	85		
SEQ_160	:	CDLPQTHSLGHR	RT	TM	ML	LAQMGRIS	SL	SCLKDRHDF	FEFPQ	EEFDGNQ	FQKTAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTEDSS	AAWDE	TL	LDKF	:	85
SEQ_161	:	CDLPQTHSLGNRR	AL	IL	LAQMRRIS	SL	SCLKDRHDF	GFPEQ	EEFDGNQ	FQKTAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTKDSS	AAWEQS	LL	KEF	:	85	
SEQ_162	:	CDLPQTHSLGNRR	AL	IL	LAQMRRIS	SL	SCLKDRHDF	FEFPQ	EEFDGNQ	FQMTQAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTEDSS	AAWEQS	LL	KEF	:	85	
SEQ_163	:	CDLPQTHSLGNRR	AL	IL	LAQMGRIS	SL	SCLKDRHDF	GFPEG	EEFDGNQ	FQKAAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTEGSS	AAWEQS	LL	KEF	:	85	
SEQ_164	:	CDLPQTHSLDNRR	TL	ML	LAQMRRIS	SL	SCLKDRHDF	RIPQ	EEVDGNQ	FQKAEI	IPVLHEMI	QQTENL	FSTEDSS	AAWEQS	LL	KEF	:	85	
SEQ_165	:	CDLPQTHSLGSR	RT	TL	ML	LAQMRRIS	SL	SCLKDRHDF	GLPQ	EEFDGNQ	FQKAAI	SVLHEV	IQQTENL	FSTKDSS	AAWDE	TL	LDKF	:	85
SEQ_166	:	CDLPQTHSLGNRR	VL	IL	LAQMRRIS	SL	SCLKDRHDF	GFPEQ	EEFDGNQ	FQKAAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTKNSS	AAWDE	DL	LDKF	:	85	
SEQ_167	:	CDLPQTHSLNRRL	IL	LAQMGRIS	PF	SCLKDRHDF	RIPR	EEFDGNQ	FQKAEI	SVLHEV	IQQTENL	FSTKDSS	AAWDE	DL	LDKF	:	85		
SEQ_168	:	CDLPQTHSLGNRR	AL	IL	LAQMRRIS	SL	SCLKDRYD	FRIPQ	EEFDGNQ	FQKAAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTKSSV	AWDE	RL	LDKL	:	85	
SEQ_169	:	CDLPQTHSLGNRR	AL	IL	LAQMGRIS	SL	SCLKDRHDF	GFPEG	EEFDGNQ	FQKAAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTEDL	SAWEQS	LL	KEF	:	85	
SEQ_170	:	CDLPQTHSLGNRR	AL	IL	LAQMGRIS	SL	SCLKDRHDF	GLPQ	EEFDGNQ	FQKAEI	SVLHEV	IQQTENL	FSTEDSS	AAWEQS	LL	KEF	:	85	
SEQ_171	:	CDLPQTHSLGNRR	AL	IL	LAQMGRIS	SL	SCLKDRHDF	GFPEQ	EEFDGNQ	FQKAAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTEDSS	AAWDE	TL	LDKF	:	85	
SEQ_172	:	CDLPQTHSLNNRR	TL	ML	MAQMRRIS	SL	SCLKDRHDF	FEFPQ	EEFDGNQ	FQKAAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTKSSD	TWDE	TL	LDKF	:	85	
SEQ_173	:	CDLPQTHSLGSR	RT	TL	ML	LAQMRRIS	SL	SCLKDRHDF	GFPEE	EEFDGNQ	FQKAAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTKNSS	AAWDE	TL	LDKF	:	85
SEQ_174	:	CDLPQTHSLGHR	RT	TM	ML	LAQMGRIS	SL	SCLKDRHDF	GFPEE	EEFDGHQ	FQKAAI	SVLHEV	MQQTENL	FSTEDSS	AAWDE	TL	LDKF	:	85
SEQ_175	:	CDLPQTHSLDNRR	TL	ML	LAQMRRIS	SL	SCLKDRHDF	GFPEQ	EEFDGNQ	FQKAAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTKSSD	TWDA	TL	LDKF	:	85	
SEQ_176	:	CDLPQTHSLDNRR	TL	ML	LAQMRRIS	SL	SCLKDRHDF	RIPQ	EEVDGNQ	FQKAEI	SVLHEV	IQQTENL	FSTKDSS	AAWDE	TL	LDKF	:	85	
SEQ_177	:	CDLPQTHSLGHR	RT	TM	ML	LAQMRRIS	SL	SCLKDRHDF	GFPEQ	EEFDGNQ	FQKAAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTEDSS	AAWDE	TL	LDKF	:	85
SEQ_178	:	CDLPQTHSLGNRR	AL	IL	LAQMGRIS	SL	SCLKDRHDF	FRFPQ	EEFDGNQ	FQKAAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTKDSS	AAWDE	TL	LDKF	:	85	
SEQ_179	:	CDLPQTHSLDNRR	TL	ML	MAQMGRIS	SL	SCLKDRHDF	FRFPQ	EEVDGNQ	FQKAAI	SVLHEMI	QQTENL	FSTEDSS	AAWDE	TL	LDKF	:	85	
SEQ_180	:	CDLPQTHSLRSR	RT	TL	ML	LAQMRRIS	SL	SCLKDRHDF	GLPQ	EEFDGNQ	FQKAAI	SVLYEMI	QQTENL	FSTEDSS	ATWEQS	LL	KEF	:	85

Fig. 6F

	*	20	*	40	*	60	*	80																						
SEQ_181	:	CDLPQTHSLNRNRAL	:	ILLAQMGRI	:	SPFSC	:	CLKDRHDF	:	RIPRE	:	EEFDGNQ	:	FQKAE	:	ISVLHE	:	VIQQT	:	FNLF	:	STKNSS	:	AAWDE	:	DLDDKF	:	85		
SEQ_182	:	CDLPQTHSLNRNR	:	TLMLAQMR	:	RI	:	SCLKDRH	:	DFFGP	:	QEEFDDN	:	QFQKA	:	ISVLHE	:	MMQQT	:	FNLF	:	STEDSS	:	AAWDE	:	TLLLEKF	:	85		
SEQ_183	:	CDLPQTHSLNRNR	:	ALILLAQMR	:	IS	:	SCLKDRY	:	DFFGP	:	QEEFDG	:	HQFQK	:	TAISVL	:	HELMQQT	:	FNLF	:	STKDSS	:	AAWEQ	:	SLLLEKF	:	85		
SEQ_184	:	CDLPQTHSLNRNR	:	ALILLAQMR	:	IS	:	SPFSC	:	CLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	QAISVL	:	HEMVQQT	:	FNLF	:	STEDSS	:	AAWEQ	:	SLLLEKF	:	85
SEQ_185	:	CDLPQTHSLGNRR	:	ALILLAQMR	:	IS	:	SCLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	QAISVL	:	HEMIQQT	:	FNLF	:	STKSSD	:	TWDA	:	TLLDDKF	:	85		
SEQ_186	:	CDLPQTHSLGNRR	:	ALILLAQMR	:	IS	:	SCLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	HQFQK	:	TAISVL	:	HEMMQQT	:	FNLF	:	STKDSS	:	ATWDE	:	TLLDDKF	:	85		
SEQ_187	:	CDLPQTHSLNRRT	:	MLMAQMGR	:	IS	:	SPFSC	:	CLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	QAISVL	:	HEMIQQT	:	FNLF	:	STEDSS	:	AAWEQ	:	SLLLEKF	:	85
SEQ_188	:	CDLPQTHSLNRNR	:	ALILLAQMR	:	IS	:	SPFSC	:	CLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	QAISVL	:	HEMIQQT	:	FNLF	:	STEDSS	:	AAWEQ	:	SLLLEKF	:	85
SEQ_189	:	CDLPQTHSLNRNR	:	ALILLAQMR	:	IS	:	SPFSC	:	CLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	QAISVL	:	HEMMQQT	:	FNLF	:	STKNSS	:	DTWDA	:	TLLDDKF	:	85
SEQ_190	:	CDLPQTHSLGNRR	:	ALILLAQMR	:	IS	:	SPFSC	:	CLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	QAISVL	:	HEMIQQT	:	FNLF	:	STKDSS	:	AAWEQ	:	SLLLEKF	:	85
SEQ_191	:	CDLPQTHSLGHRRT	:	MLLAQMGR	:	IS	:	FTCLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	QAISVL	:	HELFQQT	:	FNLF	:	TTTKDSS	:	AAWDE	:	TLLDDKF	:	85		
SEQ_192	:	CDLPQTHSLGHRRT	:	MLLAQMGR	:	IS	:	SPFSC	:	CLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	QAISVL	:	HEVIQQT	:	FNLF	:	STKDSS	:	AAWDE	:	TLLDDKF	:	85
SEQ_193	:	CDLPQTHSLNRNR	:	ALILLAQMR	:	IS	:	SPFSC	:	CLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	QAISVL	:	HEMIQQT	:	FNLF	:	STKDSS	:	AAWDE	:	TLLLEKF	:	85
SEQ_194	:	CDLPQTHSLGNRR	:	ALILLAQMR	:	IS	:	SPFSC	:	CLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	QAISVL	:	HELIQQT	:	FNLF	:	STKDSS	:	ATWDE	:	TLLDDKF	:	85
SEQ_195	:	CDLPQTHSLGNRR	:	TLILLAQMR	:	IS	:	SCLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	QAISVL	:	HEVIQQT	:	FNLF	:	STKDSS	:	AAWDE	:	TLLDDKF	:	85		
SEQ_196	:	CDLPQTHSLGHRRT	:	MLLAQMGR	:	IS	:	SPFSC	:	CLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	HQFQK	:	QAISVL	:	HEMIQQT	:	FNLF	:	STEDSS	:	AAWEQ	:	SLLLEKF	:	85
SEQ_197	:	CDLPQTHSLGHRRT	:	MLLAQMGR	:	IS	:	SCLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	QAISVL	:	HEMMQQT	:	FNLF	:	STKHSS	:	ATWDE	:	TLLDDKF	:	85		
SEQ_198	:	CDLPQTHSLGSRRT	:	MLLAQMRR	:	IS	:	SCLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	QAISVL	:	HEMMQQT	:	FNLF	:	STEDSS	:	AAWEQ	:	SLLLEKF	:	85		
SEQ_199	:	CDLPQTHSLGNRR	:	ALILLAQMR	:	IS	:	SPFSC	:	CLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	QAISVL	:	HEMVQQT	:	FNLF	:	STEDSS	:	AAWEQ	:	SLLLEKF	:	85
SEQ_200	:	CDLPQTHSLGNRR	:	ALILLAQMR	:	IS	:	SCLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	AEISVL	:	HEVIQQT	:	FNLF	:	STKNSS	:	AAWDE	:	DLDDKF	:	85		
SEQ_201	:	CDLPQTHSLNRNR	:	ALILLAQMR	:	IS	:	SPFSC	:	CLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	TAISVL	:	HEVIQQT	:	FNLF	:	STEDSS	:	AAWEQ	:	SLLLEKF	:	85
SEQ_202	:	CDLPQTHSLGNRR	:	ALILLAQMR	:	IS	:	SCLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	QAISAF	:	HEMIQQT	:	FNLF	:	STEDSS	:	AAWEQ	:	SLLLEKF	:	85		
SEQ_203	:	CDLPQTHSLGHRRT	:	MLLAQMRR	:	IS	:	SCLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	HQFQK	:	TAISVL	:	HEMMQQT	:	FNLF	:	STKDSS	:	DTWDA	:	TLLDDKF	:	85		
SEQ_204	:	CDLPQTHSLGNRR	:	ALILLAQMR	:	IS	:	SCLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	AEISVL	:	HEMIQQT	:	FNLF	:	STEDSS	:	AAWEQ	:	SLLDDKF	:	85		
SEQ_205	:	CDLPQTHSLGNRR	:	AFILLAQMR	:	IS	:	SPFSC	:	CLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	QAISVL	:	HEMIQQT	:	FNLF	:	STKNSS	:	AAWDE	:	DLDDKF	:	85
SEQ_206	:	CDLPQTHSLNRNR	:	ALILLAQMR	:	IS	:	SCLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	AEISVL	:	HEVIQQT	:	FNLF	:	STEDSS	:	ATWDE	:	SLLLEKF	:	85		
SEQ_207	:	CDLPQTHSLGNRR	:	ALILLAQMR	:	IS	:	SCLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	QAISVL	:	HEMIQQT	:	FNLF	:	STEDSS	:	AAWEQ	:	SPLLEKF	:	85		
SEQ_208	:	CDLPQTHSLGNRR	:	ALMLLAQMRR	:	IS	:	SCLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	AEISVL	:	HEMIQQT	:	FNLF	:	STEDSS	:	AAWDE	:	DLDDKF	:	85		
SEQ_209	:	CDLPQTHSLNRNR	:	ALILLAQMR	:	IS	:	SPFSC	:	CLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	AEISVL	:	HEVIQQT	:	FNLF	:	STKDSS	:	AAWDE	:	TLLDDKF	:	85
SEQ_210	:	CDLPQTHSLGHRRT	:	MLLAQMRR	:	IS	:	SCLKDRH	:	DFFGLP	:	QEEFDG	:	NQFQK	:	QAISAF	:	HEMIQQT	:	FNLF	:	STEDSS	:	AAWDE	:	TLLLEKF	:	85		

Fig. 6G

	*	20	*	40	*	60	*	80						
SEQ_211	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRISL	FSCDKDRHDF	FEPPQEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QIFNLF	STKDS	SATWDETL	LDF	:	85	
SEQ_212	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMRRISL	FSCDKDRHDF	FRIPQEVF	DGNQFQKAE	TIPVLHEVI	QRTFNL	FSTKD	SSAAWDETL	LDF	:	85	
SEQ_213	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMRRISL	PFSCDKDRHDF	FRFPQEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTKD	SSAAWDETL	LDF	:	85	
SEQ_214	:	CDLPQTHSLRNRRRAL	ILLAQMGRISL	PFSCDKDRHDF	FGFPQEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMMQ	QTFNLF	FSTKN	SSAAWDETL	LDF	:	85	
SEQ_215	:	CDLPQTHSLRNRRRAL	ILLAQMGRISL	PFSCDKDRHDF	FRIPREF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTED	SSATWEQ	SLLDF	:	85	
SEQ_216	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRISL	PFSCDKDRHDF	FGFPEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTKD	SSAAWDERL	LDF	:	85	
SEQ_217	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRISL	PFSCDKDRHDF	FGFPQEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTKD	SSAAWDETL	LDF	:	85	
SEQ_218	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRISL	PFSCDKDRHDF	GLPQEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTED	SSAAWQ	SLLDF	:	85	
SEQ_219	:	CDLPQTHSLNRRRT	MLMAQMRRI	SLSCLKDRHDF	FGFPEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTKD	SSAAWDETL	LDF	:	85	
SEQ_220	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMRRISL	PFSCDKDRHDF	FGFPQEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTKD	SSAAWDETL	LDF	:	85	
SEQ_221	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMRRISL	PFSCDKDRHDF	GLPQEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTKD	SSAAWDETL	LDF	:	85	
SEQ_222	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRISL	PFSCDKDRHDF	FGFPEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTED	SSAAWDETL	LDF	:	85	
SEQ_223	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRISL	PFSCDKDRHDF	FRFPQEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTED	SSAAWQ	SLLDF	:	85	
SEQ_224	:	CDLPQTHSLGHRRT	MLLAQMRRISL	FSCDKDRHDF	FGFPEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTKD	SSAAWDETL	LDF	:	85	
SEQ_225	:	CDLPQTHSLNRRRT	MLMAQMRRI	SLSCLKDRYDF	FGFPQEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTED	SSAAWDETL	LDF	:	85	
SEQ_226	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMRRISL	PFSCDKDRHDF	FGFPQEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTKD	SSAAWDETL	LDF	:	85	
SEQ_227	:	CDLPQTHSLRNRRRAL	ILLAQMGRISL	PFSCDKDRHDF	FGFPQEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTED	SSAAWDETL	LDF	:	85	
SEQ_228	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLTQMRRI	SLSCLKDRHDF	FEFPQEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTED	SSAAWDETL	LDF	:	85	
SEQ_229	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLQMRRI	SLSCLKDRHDF	FRIPQEVF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTED	SSATWEQ	SLLDF	:	85	
SEQ_230	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRISL	PFSCDKDRHDF	FGFPQEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTKN	SSAAWDETL	LDF	:	85	
SEQ_231	:	CDLPQTHSLRNRRRAL	ILLAQMGRISL	PFSCDKDRHDF	FRIPREF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTKD	SSAAWDETL	LDF	:	85	
SEQ_232	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRISL	PFSCDKDRHDF	FRIPREF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTKD	SSAAWDETL	LDF	:	85	
SEQ_233	:	CDLPQTHSLGHRRT	MLLAQMRRISL	FSCDKDRHDF	FGFPEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTED	SSAAWQ	SLLDF	:	85	
SEQ_234	:	CDLPQTHSLNRRRT	ILLAQMGRISL	FSCDKDRHDF	FEFPQEEF	DDNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTKD	SSAAWQ	SLLDF	:	85	
SEQ_235	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMRRISL	PFSCDKDRHDF	GLPQEEF	DGDQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTKD	SSDTW	DATL	LDF	:	85
SEQ_236	:	CDLPQTHSLGHRRT	MLLAQMRRISL	PFSCDKDRHDF	GLPQEVF	DGNQFQKAAI	SAFHEMIQ	QTFNLF	FSTED	SSATWEQ	SLLDF	:	85	
SEQ_237	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRISL	FSCDKDRHDF	FGFPEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTED	SSAAWQ	SLLDF	:	85	
SEQ_238	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRISL	FSCDKDRHDF	FRFPQEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTKN	SSAAWDETL	LDF	:	85	
SEQ_239	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRISL	PFSCDKDRHDF	FGFPEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTKD	SSAAWDERL	LDF	:	85	
SEQ_240	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	ILLAQMGRISL	FSCDKDRHDF	FRFPQEEF	DGNQFQKAAI	SVLHEMIQ	QTFNLF	FSTKD	SSAAWDETL	LDF	:	85	

Fig. 6H

	*	20	*	40	*	60	*	80	
SEQ_241	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISPF	SCLKDRHDFGFP	EEEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTKDSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_242	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISPF	SCLKDRHDFRFP	QEEFDGN	QFQKAQ	IAISVLHEMI	QQT	FNLFSTKDSSATWDETLDDKF	: 85
SEQ_243	:	CDLPQTHSLGNRRRALVLLAQMGRI	SPFSCLKDRHDFGFP	EEEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTKDSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_244	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISPF	SCLKDRHDFRIP	QEEFDGN	QFQKAQ	IAISVLHEMI	QQT	FNLFSTKDSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_245	:	CDLPQTHSLGNRRRTMMLLAQMGRISPF	SCLKDRHDFRIP	QEEFDGN	QFQKAQ	IAISVLHEMI	QQT	FNLFSTEDSSATWEQSLLEKF	: 85
SEQ_246	:	CDLPQTHSLNRNRALILLAQMGRISPF	SCLKDRYDFEFP	QEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTKDSSAALDETLDDKF	: 85
SEQ_247	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISPF	SCLKDRHDFRIP	QEEFDGN	QFQKAQ	IAISVLHEMI	QQT	FNLFSTEDSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_248	:	CDLPQTHSLGNRRRTMMLLAQMRRISL	SFCLKDRHDFGFP	EEEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTEDSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_249	:	CDLPQTHSLGNRRRTMMLLAQMRRISL	SFCLKDRHDFGFP	EEEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTEDSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_250	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISPF	SCLKDRHDFGFP	EEEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTKDSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_251	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISPF	SCLKDRHDFGFP	EEEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTKDSSAALDETLDDKF	: 85
SEQ_252	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISL	SFCLKDRHDFEFP	QEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTKDSSATWATLDDKF	: 85
SEQ_253	:	CDLPQTHSLNRNRALILLAQMGRISPF	SCLKDRHDFGLP	QEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTKNSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_254	:	CDLPQTHSLGNRRRTMMLLAQMRRISL	SFCLKDRHDFRFP	QEEFDGN	QFQKAQ	IAISVLHEMI	QQT	FNLFSTEDSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_255	:	CDLPQTHSLNRNRALILLAQMGRISPF	SCLKDRHDFGFP	EEEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTEDSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_256	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISPF	SCLKDRHDFEFP	QEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTEDSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_257	:	CDLPQTHSLNRNRALILLAQMGRISPF	SCLKDRHDFEFP	QEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTEDSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_258	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISPF	SCLKDRHDFEFP	QEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTEDSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_259	:	CDLPQTHSLGNRRRTMMLLAQMRRISL	SFCLKDRHDFRFP	QEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTEDSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_260	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISPF	SCLKDRHDFGLP	QEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTEDSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_261	:	CDLPQTHSLGNRRRTMMLLAQMGRISPF	SCLKDRHDFRIP	QEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTKHSSATWDETLDDKF	: 85
SEQ_262	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISL	SFCLKDRHDFGLP	QEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTKDSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_263	:	CDLPQTHSLDNRRRTMMLLAQMGRISL	SFCLKDRHDFGFP	EEEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTKNSSAAWDERLLEKF	: 84
SEQ_264	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISPF	SCLKDRHDFGFP	EEEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTKDSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_265	:	CDLPQTHSLNRNRRTLILLAQMGRISPF	SCLKDRHDFRIP	QEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTEDSSAAWDERLLEKF	: 85
SEQ_266	:	CDLPQTHSLGNRRRALILLAQMGRISL	SFCLKDRHDFRFP	QEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTEDSSATWEQSLLEKF	: 85
SEQ_267	:	CDLPQTHSLGNRRRALMMLLAQMRRISL	SFCLKDRHDFGLP	QEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTKDSSATWDETLDDKF	: 85
SEQ_268	:	CDLPQTHSLGNRRRTMMLLAQMRRISL	SFCLKDRHDFRFP	QEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTKDSSATWDETLDDKF	: 85
SEQ_269	:	CDLPQTHSLGSRRTLMLLAQMRRISL	SFCLKDRHDFRFP	QEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTKDSSATWDETLDDKF	: 85
SEQ_270	:	CDLPQTHSLNRNRALILLAQMRRISL	SFCLKDRHDFGLP	QEEFDG	GHQFQK	QTAISVLHEMI	QQT	FNLFSTKDSSATWEQSLLEKF	: 85

Fig. 6l

	*	20	*	40	*	60	*	80															
SEQ_271	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	IL	LAQMGRIS	SP	FSCLKDRHDF	RIP	REFFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEV	IQQT	FN	LF	ST	KD	SSAA	WDET	LLDKF	:	85		
SEQ_272	:	CDLPQTHSLGNRRRT	IL	LAQMGRIS	SL	FSCLKDRHDF	RIP	QEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEM	MQQT	FN	LF	ST	KH	SSAT	WDET	LLDKF	:	85		
SEQ_273	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	IL	LAQMGRIS	SL	FSCLKDRHDF	GF	PEEFDGHQ	FQKAE	IS	VLHEV	MQQT	FN	LF	ST	KN	SSAA	WEQ	SLLEK	:	85		
SEQ_274	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	IL	LAQMGRIS	SL	FSCLKDRHDF	GF	PEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEM	IQQT	FN	LF	ST	ED	SSAT	WEQ	SLLEK	:	85		
SEQ_275	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	IL	LAQMGRIS	SL	FSCLKDRHDF	FE	FPQEEFDGNQ	FQKAE	IS	SAF	HEM	IQQT	FN	LF	ST	KD	SSD	TW	DA	TLLDKF	:	85
SEQ_276	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	IL	LAQMGRIS	SP	FSCLKDRHDF	RIP	QVEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEM	IQQT	FN	LF	ST	KD	SSAA	WEQ	SLLEK	:	85		
SEQ_277	:	CDLPQTHSLGHRRT	ML	LAQMGRIS	SP	FSCLKDRHDF	RIP	QVEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEM	IQQT	FN	LF	ST	KD	SSAA	WEQ	SLLEK	:	85		
SEQ_278	:	CDLPQTHSLGNRRRT	IL	LAQMGRIS	SL	FSCLKDRHDF	FE	FPQEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEM	IQQT	FN	LF	ST	KD	SSAA	WDET	LLDKF	:	85		
SEQ_279	:	CDLPQTHSLGHRRT	ML	LAQMGRIS	SL	FSCLKDRHDF	RIP	QEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEV	IQQT	FN	LF	ST	KD	SSAT	WEQ	SLLEK	:	85		
SEQ_280	:	CDLPQTHSLGHRRT	ML	LAQMGRIS	SL	FSCLKDRHDF	GF	PEEFDGHQ	FQKAE	IS	VLHEV	MQQT	FN	LF	ST	KH	SSAT	WDET	LLDKF	:	85		
SEQ_281	:	CDLPQTHSLGHRRT	ML	LAQMGRIS	SL	FSCLKDRHDF	GF	PEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEV	IQQT	FN	LF	ST	KD	SSAA	WEQ	SLLEK	:	85		
SEQ_282	:	CDLPQTHSLGHRRT	ML	LAQMGRIS	SL	FSCLKDRHDF	GF	PEEFDGHQ	FQKAE	IS	VLHEV	MQQT	FN	LF	ST	KN	SSAA	WEQ	SLLEK	:	85		
SEQ_283	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SP	FSCLKDRHDF	RIP	QVEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEM	IQQT	FN	LF	ST	KD	SSAA	WEQ	SLLEK	:	85		
SEQ_284	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SL	FSCLKDRHDF	GL	PQEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEM	IQQT	FN	LF	ST	KD	SSAA	WEQ	SLLEK	:	85		
SEQ_285	:	CDLPQTHSLGNRRRT	ML	LAQMGRIS	SL	FSCLKDRHDF	FE	FPQEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEM	IQQT	FN	LF	ST	KD	SSAA	WEQ	SLLEK	:	85		
SEQ_286	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SP	FSCLKDRHDF	GF	PEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEV	IQQT	FN	LF	ST	ED	SSAA	WDET	LLDKF	:	85		
SEQ_287	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SL	FSCLKDRHDF	GF	PEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEV	IQQT	FN	LF	ST	KD	SSD	AW	DA	TLLDKF	:	85	
SEQ_288	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SL	FSCLKDRHDF	FE	FPQEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEM	IQQT	FN	LF	ST	KD	SSAA	WEQ	SLLEK	:	85		
SEQ_289	:	CDLPQTHSLGHRRT	ML	LAQMGRIS	SL	FSCLKDRHDF	FR	FPQEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEM	IQQT	FN	LF	ST	ED	SSAA	WEQ	SLLEK	:	85		
SEQ_290	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SP	FSCLKDRHDF	GL	PQEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEM	IQQT	FN	LF	ST	ED	SSAA	WEQ	SLLEK	:	85		
SEQ_291	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SL	FSCLKDRHDF	FR	FPQEEFDGHQ	FQKAE	IS	VLHEM	IQQT	FN	LF	ST	ED	SSAA	WEQ	SLLEK	:	85		
SEQ_292	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SL	FSCLKDRHDF	GF	PEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEV	IQQT	FN	LF	ST	KH	SSAT	WDET	LLDKF	:	85		
SEQ_293	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SP	FSCLKDRHDF	GF	PEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEV	IQQT	FN	LF	ST	KN	SSAA	WDET	LLDEF	:	85		
SEQ_294	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SP	FSCLKDRHDF	GF	PEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEV	IQQT	FN	LF	ST	KD	SSAA	WDET	LLDEF	:	85		
SEQ_295	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SP	FSCLKDRHDF	RIP	QEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEM	IQQT	FN	LF	ST	ED	SSAA	WEQ	SLLEK	:	85		
SEQ_296	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SP	FSCLKDRHDF	RIP	QEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEM	IQQT	FN	LF	ST	ED	SSAA	WEQ	SLLEK	:	85		
SEQ_297	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SP	FSCLKDRHDF	GF	PEEFDGHQ	FQKAE	IS	VLHEM	IQQT	FN	LF	ST	KD	SSAA	WDET	LLDEF	:	85		
SEQ_298	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SL	FSCLKDRHDF	GF	PEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEV	IQQT	FN	LF	ST	KD	SSAA	WDET	LLDKF	:	85		
SEQ_299	:	CDLPQTHSLGHRRT	ML	LAQMGRIS	SP	FSCLKDRHDF	RIP	QEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEM	MQQT	FN	LF	ST	KH	SSAT	WDET	LLDKF	:	85		
SEQ_300	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SL	FSCLKDRHDF	GF	FPQEEFDGNQ	FQKAE	IS	VLHEM	IQQT	FN	LF	ST	ED	SSAA	WEQ	SLLEK	:	85		

Fig. 6J

	*	20	*	40	*	60	*	80																																																	
SEQ_301	:	CDLPQTHSLGNRRRAL	IL	LAQMGRISL	FS	CL	KDRHDF	FF	PQEEF	DG	NQ	FQ	K	T	Q	A	I	S	V	L	H	E	M	I	Q	T	F	N	L	F	S	T	K	D	P	S	A	A	W	E	T	L	L	E	K	F	:	85									
SEQ_302	:	CDLPQTHSLGHRRTM	LL	LAQMRRIS	SP	FS	CL	KDRHDF	GL	P	Q	E	E	F	D	G	N	Q	F	Q	K	A	I	S	V	L	H	E	M	I	Q	T	F	N	L	F	S	T	E	D	S	S	A	A	W	E	Q	S	L	L	E	K	F	:	85		
SEQ_303	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMRRIS	SP	FS	CL	KDRHDF	FR	P	E	E	E	F	D	S	N	Q	F	Q	K	A	I	S	V	L	H	E	M	I	Q	T	F	N	L	F	S	T	K	D	S	S	T	W	A	T	L	L	E	F	:	85					
SEQ_304	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SP	FS	CL	KDRHDF	GF	P	E	E	E	F	D	G	H	Q	F	Q	K	T	Q	A	I	S	V	L	H	E	M	I	Q	T	F	N	L	F	S	T	K	D	S	S	A	A	W	E	R	L	L	E	K	F	:	85	
SEQ_305	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	IL	LAQMGRIS	SP	FS	CL	KDRHDF	GF	P	Q	E	E	F	D	G	N	Q	F	Q	K	A	P	A	I	S	V	L	H	E	V	I	Q	T	F	N	L	F	S	T	K	D	S	S	A	A	W	E	T	L	L	E	F	:	85		
SEQ_306	:	CDLPQTHSLGNRRAF	IL	LAQMGRIS	SP	FS	CL	KDRHDF	GF	P	Q	E	E	F	D	G	N	Q	F	Q	K	A	I	S	V	L	H	E	M	I	Q	T	F	N	L	F	S	T	K	N	S	S	A	A	W	E	D	L	L	D	K	F	:	85			
SEQ_307	:	CDLPQTHSLDNRR	TL	MLLAQMRRIS	SL	FS	CL	KDRHDF	GF	P	Q	E	E	F	D	G	N	Q	F	Q	K	A	I	S	A	F	H	E	M	I	Q	T	F	N	L	F	S	T	E	D	S	S	A	A	W	E	Q	S	L	L	E	K	F	:	85		
SEQ_308	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	IL	LAQMGRIS	SP	FS	CL	KDRHDF	GF	P	Q	E	E	F	D	G	N	Q	F	Q	K	A	I	S	V	L	H	E	M	I	Q	T	F	N	L	F	S	T	E	D	S	S	A	A	W	E	D	L	L	D	K	F	:	85			
SEQ_309	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SP	FS	CL	KDRHDF	IR	P	Q	E	E	F	D	G	N	Q	F	Q	K	A	I	S	V	L	H	E	M	V	Q	T	F	N	L	F	S	T	E	D	S	S	A	A	W	E	Q	S	L	L	E	K	F	:	85		
SEQ_310	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SP	FS	CL	KDRHDF	GF	P	E	E	E	F	D	G	H	Q	F	Q	K	T	Q	A	I	S	V	L	H	E	M	I	Q	T	F	N	L	F	S	T	K	D	S	S	A	A	W	E	R	L	L	E	K	F	:	85	
SEQ_311	:	CDLPQTHSLGHRRTM	LL	LAQMRRIS	SL	FS	CL	KDRHDF	GF	P	E	E	E	F	D	G	H	Q	F	Q	K	T	Q	A	I	S	V	L	H	E	M	I	Q	T	F	N	L	F	S	T	E	D	S	S	A	A	W	E	Q	S	L	L	E	K	F	:	85
SEQ_312	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SP	FS	CL	KDRHDF	GF	P	E	E	E	F	D	G	H	Q	F	Q	K	T	Q	A	I	S	V	L	H	E	M	I	Q	T	F	N	L	F	S	T	E	D	S	S	A	A	W	E	R	L	L	E	K	F	:	85	
SEQ_313	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	IL	LAQMGRIS	SH	FS	CL	KDRYDF	GF	P	Q	E	E	F	D	G	H	Q	F	Q	K	T	Q	A	I	S	V	L	H	E	M	I	Q	T	F	N	L	F	S	T	E	D	S	S	A	A	W	E	T	L	L	E	F	:	85		
SEQ_314	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	IL	LAQMGRIS	SP	FS	CL	KDRHDF	IR	P	Q	E	E	F	D	G	N	Q	F	Q	K	A	P	A	I	S	V	L	H	E	M	I	Q	T	F	N	L	F	S	T	E	D	S	S	A	A	W	E	Q	S	L	L	E	K	F	:	85
SEQ_315	:	CDLPQTHSLNRNRRAL	IL	LAQMGRIS	SP	FS	CL	KDRHDF	IR	P	R	E	E	F	D	G	N	Q	F	Q	K	A	E	A	I	S	V	L	H	E	V	I	Q	T	F	N	L	F	S	T	K	N	S	S	A	A	W	E	D	L	L	D	K	F	:	85	
SEQ_316	:	CDLPQTHSLGNRR	TM	LL	LAQMRRIS	SL	FS	CL	KDRHDF	GF	P	Q	E	E	F	D	G	N	Q	F	Q	K	A	I	S	V	L	H	E	M	I	Q	T	F	N	L	F	S	T	K	D	S	S	A	T	W	E	Q	S	L	L	E	K	F	:	85	
SEQ_317	:	CDLPQTHSLGHRRT	ML	LL	LAQMRRIS	SL	FS	CL	KDRHDF	GF	P	E	E	E	F	D	G	H	Q	F	Q	K	A	I	S	V	L	H	E	M	V	Q	T	F	N	L	F	S	T	K	N	S	S	A	A	W	E	Q	S	L	L	E	K	F	:	85	
SEQ_318	:	CDLPQTHSLGHRRT	ML	LL	LAQMRRIS	SL	FS	CL	KDRHDF	GF	P	E	E	E	F	D	G	H	Q	F	Q	K	A	I	S	V	L	H	E	M	V	Q	T	F	N	L	F	S	T	K	N	S	S	A	A	W	E	Q	S	L	L	E	K	F	:	85	
SEQ_319	:	CDLPQTHSLGNRRAL	IL	LAQMGRIS	SL	FS	CL	KDRHDF	FR	P	Q	E	E	F	D	G	N	Q	F	Q	K	A	I	S	V	L	H	E	M	M	Q	T	F	N	L	F	S	T	K	H	S	S	A	T	W	E	T	L	L	D	K	F	:	85			

Fig. 6K

	*	100	*	120	*	140	*	160	
SEQ_001 :	STELYRQLNDLEACV	IQEVGVEETPLMN	ADSI	LPVKYFRRITL	YLT	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_002 :	YIELDQQLNDLEACV	MQEVWVGTTPLM	NEDSI	ILAVKKYFORIT	LYL	MEKKYSSCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_003 :	STELYRQLNDLEACV	IQEVGVEETPLM	NEDSI	ILAVKKYFORIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_004 :	YIELDQQLNDLEACV	MQEVWVGTTPLM	NVDSI	ILAVKKYFORIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_005 :	YIELDQQLNDLEACV	IQEVGVEETPLM	NVDSI	ILAVKKYFORIT	LYL	VGKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_006 :	YIELDQQLNDLEACV	MQEVWVGTTPLM	NEDSI	ILAVKKYFORIT	LYL	MEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_007 :	YVELDQQLNDLEACV	IQEVGVEETPLM	NEDSI	ILAVKKYFORIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_008 :	YIELDQQLNDLEACV	MQEVWVGTTPLM	NEDSI	ILAVKKYFORIT	LYL	MEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_009 :	YIELDQQLNDLESCV	MQEVGVIETPLM	NEDSI	ILAVKKYFORIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_010 :	YIELDQQLNDLEACV	IQEVGVEETPLM	NVDSI	ILAVKKYFRRIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_011 :	YIELDQQLNDLEACV	MQEVWVGTTPLM	NEDSI	ILAVKKYFRRIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_012 :	YIELDQQLNDLESCV	MQEVGVIETPLM	NEDSI	ILAVKKYFRRIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_013 :	YIELDQQLNDLESCV	MQEVGVIETPLM	NEDSI	ILAVKKYFORIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_014 :	YIELDQQLNDLEACV	IQEVGVIETPLM	NEDSI	ILAVKKYFORIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_015 :	YIELDQQLNDLEACV	ILGVGTETPLM	KEDSI	ILAVKKYFRRIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_016 :	YIELDQQLNDLEACV	MQEVWVGTTPLM	NEDSI	ILAVKKYFORIT	LYL	MEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_017 :	YIELDQQLNDLESCV	MQEVGVIETPLM	NEDSI	ILAVKKYFRRIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_018 :	STELYRQLNDLEACV	IQEVGVEETPLM	NADSI	ILAVKKYFRRIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_019 :	YIELDQQLNDLESCV	MQEVGVIETPLM	KEDSI	ILAVKKYFRRIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_020 :	YIELDQQLNDLEACV	ILGVGTETPLM	KEDSI	ILAVKKYFRRIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_021 :	YIELDQQLNDLEACV	MQEVWVGTTPLM	NEDSI	ILAVKKYFORIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_022 :	YIELDQQLNDLEACV	ILGVGTETPLM	KEDSI	ILAVKKYFRRIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_023 :	YIELDQQLNDLEACV	IQEVGVEETPLM	NVDSI	ILAVKKYFRRIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_024 :	YVELDQQLNDLEACV	IQEVGVEETPLM	NADSI	ILPVKKYFRRIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_025 :	YVELDQQLNDLEACV	IQEVGVEETPLM	NEDSI	ILAVKKYFRRIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_026 :	YIELDQQLNDLEACV	MQEVWVGTTPLM	NEDSI	ILAVKKYFORIT	LYL	MEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_027 :	YIELDQQLNDLEACV	ILGVGTETPLM	KEDSI	ILAVKKYFRRIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_028 :	YIELDQQLNDLEACV	IQEVGVEETPLM	NEDSI	ILAVKKYFRRIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_029 :	YIELDQQLNDLEACV	MQEVWVGTTPLM	NEDSI	ILAVKKYFORIT	LYL	MEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166
SEQ_030 :	YIELDQQLNDLEACV	IQEVGVEETPLM	NVDSI	ILAVKKYFRRIT	LYL	TEKKYSPCAWEVVRAE	IMRSFSF	STNLQRLRRKE	: 166

Fig. 6L

	*	100	*	120	*	140	*	160	
SEQ_031 :	YIELDQQLDDLEACMIQEVGVVEETPLMNVDSILAVKKYFORITLYLVGKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_032 :	YVELDQQLNDLEACVIEQVGVEETPLMNEDSILAVKKYFRRITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_033 :	YIELDQQLNDLESCVMQEVGVIESPLMNEDSILAVKKYFQRIITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_034 :	YIELDHQNLNDLEACVTQEVGVVEETPLMNVDSILAVKKYFQRIITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_035 :	YIELDQQLNDLESCVMQEVGVIESPLMNEDSILAVKKYFRRITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_036 :	YIELDQQLNDLEACVIEQVGVEETPLMNEDSILAVKKYFRRITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_037 :	YVELDQQLNDLEACVIEQVGVEEIALINEDFILA VRKYFQRIITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_038 :	YIELDQQLNDLESCVMQEVGVIESPLMNEDSILAVKKYFQRIITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_039 :	YIELDQQLNDLESCVMQEVGVIESPLMNEDSILAVKKYFQRIITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_040 :	YIELDQQLNDLEACVILGVGVTETPLMKEDSILAVKKYFRRITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_041 :	YIELDQQLNDLESCVMQEVGVIESPLMNEDSILAVKKYFRRITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_042 :	YIELDQQLNDLEACVMQEVWVGVTPLMNEDSILAVKKYFQRIITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_043 :	YIELDQQLNDLEACVIEQVGVEETPLMNEDSILAVKKYFRRITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_044 :	STELYRQLNDLEACVIEQVGVEETPLMNADSI L PVKKYFRRITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_045 :	YIELDQQLNDLESCVMQEVGVIESPLMNEDSILAVKKYFRRITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_046 :	YIELDQQLNDLEACVIEQVGMEETPLMNEDSILAVKKYFQRIITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_047 :	YIELDQQLNDLEACMIQEVGVVEETPLMNVDSILAVKKYFRRITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_048 :	YIELDQQLNDLEACVMQEVWVGVTPLMNEDSILAVKKYFQRIITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_049 :	YIELDQQLNDLEACVMQEVWVGVTPLMNEDSILAVKKYFQRIITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_050 :	YIELDQQLNDLESCVMQEVGVIESPLMNEDSILAVKKYFQRIITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_051 :	YIELDQQLNDLESCVMQEVGVIESPLMNEDSILAVKKYFQRIITLYLTKKYSPCWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_052 :	YIELFQQLNDLEACVTQEVGVVEEIALMNEDSILAVKKYFQRIITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_053 :	YIELNQQLNDLEACVIEQVGVEETALMNVDSILAVKKYFQRIITLYLMEKKYSSCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_054 :	STELNQQLNDLEACVIEQVGMEETPLMNEDSILAVKKYFQRIITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_055 :	CTELYQQLNDLEACVMQEEVGETPLMNADSI L AVKKYFRRITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_056 :	YIELDQQLNDLESCVMQEVGVIESPLMYEDSILAVKKYFQRIITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	165							166
SEQ_057 :	STELNQQLNDLEACVIEQVGVEETPLMNEDSILAVKKYFRRITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_058 :	STELYQQLNDLEACVMQEEVGETPLMNADSI L AVKKYFRRITLYLTKKYSPCAWVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_059 :	YTELNQQLNDLEACVMQEEVGETPLMNVDSI L AVKKYFQRIITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166
SEQ_060 :	YTELNQQLNDLEACVIEQVGVEETPLMNEDSILAVKKYFQRIITLYLMEKKYSPCSWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE :	166							166

Fig. 6M

	*	100	*	120	*	140	*	160	
SEQ_061	:	YIELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLINVDPI	ILAVRKYFQRI	TYLMEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_062	:	YIELNQQLNDLEACVIOEVGVEEIALMNEDS	ILAVKKYFQRI	TYLMEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_063	:	STELNQQLNDLEACVIOEVGGETPLMNADS	ILAVKKYFRRIT	LYLTEKKYNPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_064	:	YTELQQLNDLEACVIOEVGVEEIALMNEDS	ILAVRKYFQRI	TYLMEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	165	
SEQ_065	:	YIELDQQLNDLEACMIQEVGVEETPLMNVD	SILAVKKYFQRI	TYLVGKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_066	:	STELYQQLNDLEACVMQEEERVGETPLMNAD	SILAVKKYFQRI	TYLTEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_067	:	YTELQQLNDLEACVIOEVGVEETPLRNVD	SILAVRKYFQRI	TYLTEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_068	:	YIELFQQLNDLEACVMQEEERVGETPLMNVD	SILAVRKYFQRI	TYLTEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_069	:	STELYQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVD	SILAVRKYFQRI	TYLTEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_070	:	YTELQQLNDLEACVIOEVGVEEIALMNEGS	ILAVKKYFRRIT	LYLTEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_071	:	YIELDQQLNDLEACMIQEVGVEETPLMNVD	SILAVKKYFQRI	TYLVGKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_072	:	YTELQQLNDLEACVIOEVGVEEIALMNEGS	ILAVKKYFRRIT	LYLTEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_073	:	YIELDQQLNDLESCVMQEVGVIESPLMNED	SILAVKKYFQRI	TYLTEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_074	:	YIELDQQLNDLEACVILGVGVTEETPLMKED	SILAVKKYFRRIT	LYLTEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_075	:	STELYQQLNDLEACVMQEEERVGETPLMNAD	SILAVKKYFRRIT	LYLTEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_076	:	STELNRQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNAD	SILAVKKYFRRIT	LYLTEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_077	:	YIELDQQLNDLESCVMQEVGVGTETPLMNED	SILAVRKYFQRI	TYLTEKKHSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_078	:	STELYQQLNDLEACVIOGVGVTEETPLMNED	SILAVRKYFQRI	TYLTEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_079	:	YIELFQQLNDLEACMMQKVGEETPLMNED	SILAVRKYFQRI	TYLTEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_080	:	YTELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVD	SILTVRKYFQRI	TYLTEKKYSPC	SWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_081	:	YIELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNED	SILAVKKYFQRI	TYLMEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_082	:	YTELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVD	SILAVRKYFQRI	TYLTEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_083	:	YTELNQQLNDLEACVMQEEERVGETPLMNAD	SILAVKKYFRRIT	LYLMEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_084	:	STELYQQLNDLEACVMQEEERVGETPLMNAD	SILAVKKYFRRIT	LYLMEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_085	:	STELYQQLNDLEACVMQEEERVGETPLMNAD	SILAVKKYFRRIT	LYLMEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_086	:	YTELQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNED	SILAVKKYFQRI	TYLMEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_087	:	YIELFQQLNDLEACVIOEVGVEETPLRNVD	SILAVKKYFQRI	TYLMEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_088	:	STELYQQLNDLEACVMQEEERVGETPLMNAD	SILAVKKYFRRIT	LYLMEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_089	:	YTELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNED	SILAVKKYFQRI	TYLMEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	
SEQ_090	:	YIELDQQLNDLESCVMQEVGVEETPLINED	SILAVRKYFQRI	TYLTEKKYSPC	AWEVVRAEIMRSFS	STNLQKRLRKE	:	166	

Fig. 6N

```

SEQ_091 : STELYQQLNDLEACVMQOEERVGGETPLMNADSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_092 : YTELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNEDSILAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_093 : STELYQQLNDLEACVMQOEERVGGETPLMNADSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_094 : STELYQQLNDLEACVIOEVWGGTPLMNEDSILAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_095 : STELYQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVDSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_096 : YTELQQLNDLEACVMQOEERVGGETPLMNADSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_097 : YTELQQLNDLEACVMQOEERVGVEDTPLMNVDSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_098 : STELNQQLNDLEACVMQOEERVGGETPLMNADSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_099 : YTELQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVDSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_100 : STELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVDSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_101 : YTELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVDSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_102 : YTELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNEDSILAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_103 : STELYQQLNDLEACVMQOEERVGGETPLMNADSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_104 : STELYQQLNDLEACVMQOEERVGGETPLMNADSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_105 : CTELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVDSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_106 : YTELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNEDSILAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_107 : YIELFQQMNDLEACVMQOEERVGVEETPLRNVDSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_108 : YTELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNEDSILAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_109 : YTELQQLNDLEACVIOEVGMEETPLMNEDSILAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_110 : YIELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVDSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_111 : SIELYQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVDSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_112 : STELNQQLNDLEACVIOEVGMEETPLMNVDSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_113 : STELYQQLNDLEACVMQOEERVGGETPLMNADSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_114 : YIELDQQLNDLESQVMQEVGVEETPLMNVDSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_115 : YTELQQLNDLEACVMQKVGMEETPLMNVDSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_116 : STELYQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVDSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_117 : STELYQQLNDLEACVMQOEERVGGETPLMNADSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_118 : STELYQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNEDSILAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_119 : YIELNQQLNDLEACVIOEVGVEEIALMNADSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_120 : STELNQQLNDLEACVMQOEERVGGETPLMNADSI LAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166

```

Fig. 60

	*	100	*	120	*	140	*	160		
SEQ_121	:	YTELNQQLNDLEACVMQOEERVG	ETPLMNADS	ILAVKKYFR	ITL	YLMEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_122	:	STELYQQLNDLEACVMQOEERVG	ETPLMNADS	ILAVKKYFR	ITL	YLMEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_123	:	YTELQQLNDLEACVIEVGV	VEETPLMNADS	ILAVKKYFR	ITL	YLTEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_124	:	STELNQQLNDLEACVMQOEERVG	ETPLMNADS	ILAVKKYFR	ITL	YLMEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_125	:	STELNQQLNDLEACVIEVGV	VEETPLMNADS	ILAVKKYFR	ITL	YLMEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_126	:	YTELQQLNDLEACVMQKV	GVVEETPLMNADS	TLAVRKYF	QRITL	YLKEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_127	:	YIELNQQLNDLEACVIEVGV	VEETPLMNEDF	ILAVRKYF	QRITL	YLTEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_128	:	STELYQQLNDLEACVIEE	RVGETPLMNADS	ILAVKKYFR	ITL	YLTEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_129	:	CTELYQQLNDLEACVIEVGV	VEETPLMNEDS	ILAVKKYF	QRITL	YLTEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_130	:	YTELQQLNDLEACVIEVGV	VEETPLMNEDS	ILAVKKYF	QRITL	YLTEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_131	:	YIELNQQLNDLEACVIEVGV	VEETPLMNEDS	ILAVRKYF	QRITL	YLMEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_132	:	YTELQQLNDLEACVMQOEERVG	VEETPLMNADS	ILAVKKYF	QRITL	YLTEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 165	
SEQ_133	:	YTELQQLNDLEACVIEVGV	VEETPLMNEDS	ILAVRKYF	QRITL	YLTEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_134	:	YIELFQQLNDLEACVIEVGV	VEETPLMNEDS	ILAVRKYF	QRITL	YLMEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_135	:	YIELDQQLNDLEACVMQOEERVG	ETPLMNEDS	ILAVRKYF	QRITL	YLMEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_136	:	YTELNQQLNDLEACVIEVGV	VEETPLMNEDS	ILAVKKYFR	ITL	YLTEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_137	:	YTELNQQLNDLEACVIEVGV	VEETPLMNEDS	ILAVKKYF	QRITL	YLTEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_138	:	STELYQQLNDLEACVIEVGV	VEETPLMNEDS	ILAVKKYF	QRITL	YLMEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_139	:	STELYQQLNDLEACVIEVGV	VEETPLMNEDS	ILAVKKYF	QRITL	YLMEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_140	:	YTELNQQLNDLEACVIEVGV	MEETPLMNEDS	ILAVKKYF	QRITL	YLMEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_141	:	YTELQQLNDLEACMMQEV	GVEDTPI	MNEDS	ILAVRKYF	QRITL	YLKEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166
SEQ_142	:	YIELDQQLDDLEACVIEVGV	VTETPLMNEDS	ILAVKKYF	QRITL	YLTEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_143	:	YTELNQQLNDLEACVIEVGV	VEETPLMNEDS	ILAVKKYF	QRITL	YLMEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_144	:	YIELNQQLNDLEACVIEVGV	VEETPLMNEDS	ILAVRKYF	QRITL	YLTEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_145	:	STELYQQLNDLEACVMQOEERVG	ETPLMNADS	ILAVKKYFR	ITL	YLTEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_146	:	YTELQQLNDLGACVMQOEERVG	VEETPLMNEDS	ILAVKKYFR	ITL	YLTEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_147	:	YIELDQQLNDLESCVMQEV	GVVEETPLMNEDS	ILAVKKYF	QRITL	YLTEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_148	:	CTELNQQLNDLEACVIEVGV	MEETPLMNEDS	ILAVKKYF	QRITL	YLTEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_149	:	STELYQQLNDLEACVMQOEERVG	ETPLMNADS	ILAVKKYF	QRITL	YLTEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	
SEQ_150	:	YTELNQQLNDLEACVIEVGV	GETPLMNADS	ILAVKKYFR	ITL	YLTEKKYSPC	AWVVRAE	IMRSFS	STNLQKRLRKE : 166	

Fig. 6P

	*	100	*	120	*	140	*	160												
SEQ_151	:	STELYQQLNDLEACVMQ	ER	VG	ETPLMN	AD	SILAVKKYFQRI	ITLYL	TEKKYSPC	SW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166			
SEQ_152	:	YTELYQQLNDLEACVI	Q	EV	GV	EE	TPLM	NED	SILAVKKYFRR	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166	
SEQ_153	:	YIELDQQLNDLEACMI	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	VGKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166	
SEQ_154	:	YTELNDQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	TEKKYSPC	SW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_155	:	YTELYQQLNDLEACVI	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166	
SEQ_156	:	YIELFQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_157	:	STELYQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	ETPL	MN	VD	SILAVKKYFQRI	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_158	:	RTELYQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFRR	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_159	:	YIELDQQLNDLEACMI	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	VGKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166	
SEQ_160	:	YTELYQQLNDLEACM	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166	
SEQ_161	:	STELYQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	MEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_162	:	STELNRQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFRR	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_163	:	STELYQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_164	:	YTELYQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_165	:	YTELNDQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	MGKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_166	:	YIELDQQLNDLEACMI	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	VGKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166	
SEQ_167	:	YIELDQQLNDLEACMI	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	MEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166	
SEQ_168	:	YTELYQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_169	:	STELYQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFRR	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_170	:	STELYQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	MEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_171	:	YIELYQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	ETPL	MN	ED	SILAVKKYFQRI	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_172	:	YIELYQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	ETPL	MN	ED	SILAVKKYFQRI	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_173	:	YTELNDQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFRR	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_174	:	YIELYQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	MEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_175	:	YTELYQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_176	:	YIELFQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFRR	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_177	:	YIELFQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_178	:	STELNDQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFRR	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166
SEQ_179	:	YIELDQQLNDLEACMI	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	TEKKYSPC	SW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166	
SEQ_180	:	YTELNDQQLNDLEACV	I	Q	EV	GV	EE	TPLM	NV	DSILAVKKYFQRI	ITLYL	TEKKYSPC	AW	EVVRAE	IMR	SF	STNLQK	RLRRKE	:	166

Fig. 6Q

	*	100	*	120	*	140	*	160	
SEQ_181	:	YIELDQQLNDLEACMIQEVGVETPLMNVDSILAVKKYFQRITLTLIEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_182	:	YIELYQQLNDLEACVIEVGVETPLMNEDSLAVKKYFQRITLTLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_183	:	STELYQQLNDLEACVMQEEVGETPLMNADSLAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_184	:	STELYQQLNDLEACVMQEEVGETPLMNADSLAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_185	:	YTELQQLNDLEACVIEVGVETPLMNVDSILTVRKYFQRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_186	:	YTELFQQMNDLEACVIEVGVETPLMNEDSLAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_187	:	STELNQQLNDLEACVIEVGVETPLMNADSLAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_188	:	YIELNQQLNDLEACVIEVGVETPLMNVDSILAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_189	:	YTELYQQLNDLEACVIEVGVETPLMNVDSILAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_190	:	STELNQQLNDLEACVIEVGVETPLMNEDSLAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_191	:	YTELQQLNDLEACVIEVGVETPLMNEDSLAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_192	:	YIELNQQLNDLEACVIEVGVETPLMNADSLAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_193	:	YIELFQQMNDLEACVIEVGVETPLMNEDSLAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_194	:	YTELYQQLNDLEACVIEVGVETPLMNVDSILAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_195	:	YTELNQQLNDLEACVIEVGVETPLMNVDSILAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_196	:	YIELFQQMNDLEACVIEVGVETPLMNEDSLAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_197	:	YIELNQQLNDLEACVIEVGVETPLMNADSLAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_198	:	YIELFQQMNDLEACVMQEEVGETPLMNAASILAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_199	:	STELYQQLNDLEACVMQEEVGETPLMNADSLAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_200	:	YIELDQQLNDLEACMIQEVGVETPLMNVDSILAVKKYFQRITLTLVGKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_201	:	STELYQQLNDLEACVIEVGVETPLMNVDSILAVKKYFQRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_202	:	STELYQQLNDLEACVMQEEVGETPLMNADSLAVKKYFQRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_203	:	YTELQQLNDLEACVIEVGVETPLMNEDSLAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_204	:	RTELYQQLNDLEACVMQEEVGETPLMNADSLAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_205	:	YIELDQQLNDLEACMIQEVGVETPLMNVDSILAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_206	:	STELYQQLNDLEACVIEVGVETPLMNVDSILAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_207	:	STELYQQLNDLEACVIEVGVETPLMNEDSLAVKKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_208	:	YIELDQQLNDLEACVIEVGVETPLRNVDLAVRKYFQRITLTLVGKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 164
SEQ_209	:	YTELYQQLNDLEACVIEVGVETPLMNEDSLAVRKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166
SEQ_210	:	YIELFQQMNDLEACVIEVGVETPLMNEDSLAVRKYFRRITLTLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRKE	:						: 166

Fig. 6R

	*	100	*	120	*	140	*	160
SEQ_211 :	YTEL	YQQLNDLEACV	IEVGV	VEETPLMN	EDSILAVRKY	FORITLYL	KEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_212 :	YTELN	QQLNDLEACV	IEVGV	VEETPLMN	EDSILAVKY	FORITLYL	MEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_213 :	YIELD	QQLNDLEACV	IEVGV	MEETPLMN	EDSILAVKY	FORITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_214 :	YIELF	QQLNDLEACV	IEVGV	VEETPLRN	VDSILAVRKY	FRITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_215 :	YIELD	QQLNDLESCV	MQEV	VEETPLIN	EDSILAVRKY	FORITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_216 :	YIELD	QQLNDLESCV	MQEV	VTGTPLMN	EDSILAVKY	FORITLYL	MEKKYGPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_217 :	YIELD	QQLNDLESCV	MQEER	VGETPLMN	ADSILAVKY	FRITLYL	MEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_218 :	STELN	QQLNDLEACV	MQEV	MEETPLMN	EDSILAVKY	FRITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_219 :	YIELD	QQLNDLESCV	MQEV	GVIESP	LMNEDSILAVKY	FORITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_220 :	YIELD	QQLNDLESCV	MQEV	GVIESP	LMNEDSILAVKY	FRIRIALYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_221 :	YIELD	QQLNDLESCV	MQEV	GVIESP	LMNEDSILAVKY	FORITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_222 :	CTELY	QQLNDLEACV	MQEER	VGETPLMN	ADSILAVKY	FRITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_223 :	STELY	QQLNDLEACV	MQEER	VGETPLMN	ADSILAVKY	FORITLYL	TEKKYSPC	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_224 :	YIELD	QQLNDLESCV	MQEV	GVIESP	LMNEDSILAVKY	FORITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_225 :	YIELF	QQLNDLEACV	IEVGV	VEETPLRN	VDSILAVRKY	FORITLYL	MEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_226 :	YIELF	QQLNDLEACV	IEVGV	VEETPLRN	VDSILAVKY	FORITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_227 :	CTELY	QQLNDLEACV	IEVGV	VEETPLMN	EDSILAVKY	FRITLYL	MEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_228 :	STELY	QQLNDLEACV	VEV	VEETPLMN	VDSILAVKY	FRITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_229 :	YIELD	QQLNDLESCV	MQEV	VEETPLIN	EDSILAVRKY	FORITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_230 :	YIELD	QQLNDLEACMI	QEVGV	VEETPLMN	VDSILAVKY	FORITLYL	VGKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_231 :	YIELD	QQLNDLESCV	MQEV	GVIESP	LMNEDSILAVKY	FORITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_232 :	YIELD	QQLNDLESCV	MQEV	VTGTPLMN	EDSILAVKY	FORITLYL	MEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_233 :	STELY	QQLNDLEACV	MQEV	WVG	GTPLMNEDSILAVKY	FORITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_234 :	YIELY	QQLNDLEACV	IEVGV	VEETPLMN	VDSILAVKY	FORITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_235 :	YIELD	QQLNDLEACV	ILGV	VTETPLMK	EDSILAVKY	FRITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_236 :	YIELD	QQLNDLESCV	MQEV	VEETPLMN	ADSILAVKY	FRITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_237 :	STELN	QQLNDLEACV	IEVGV	VEETPLMN	EDSILAVKY	FRITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_238 :	YIELD	QQLNDLESCV	MQEV	GVIESP	LMNEDSILAVKY	FORITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_239 :	YIELD	QQLNDLESCV	MQEV	VTGTPLRN	VDSILAVRKY	FORITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_240 :	YIELD	QQLNDLESCV	MQEV	GVIESP	LMNEDSILAVKY	FORITLYL	TEKKYSPCA	WEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166

Fig. 6S

```

SEQ_241 : YIELDQQLNDLESCVMQEVGVTGTPLMNEDSILAVRKYFQRTITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_242 : YTELYQQLNDLEACVMQGERVGETPLRNVDLSILTVRKYFQRTITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_243 : YIELDQQLNDLESCVMQEVGVTGTPLMNEDSILAVKKYFQRTITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_244 : STELYQQLNDLEACVMQEEVGETPLMNADSIILAVKKYFQRTITLYLTEKKYSPCSWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_245 : YIELDQQLNDLESCVMQEVGVEETPLINEDSILAVRKYFQRTITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_246 : YIELDQQLNDLESCVMQEVGVTGTPLMNEDSILAVKKYFQRTITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_247 : STELYQQLNDLEACVIOGVGVTETPLMNVDLSILAVKKYFQRTITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_248 : YIELFQQMNDLEACVIOEVGVEETPLRNVDLSILAVRKYFQRTITLYLTKKKYSPCSWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_249 : STELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVDLSILAVKKYFQRTITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_250 : YIELDQQLNDLESCVMQEVGVEETPLMNEDSILAVKKYFQRTITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_251 : YIELNQQLNDLEACVIOEVGVEETALMNVDLSILAVKKYFQRTITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_252 : YTELYQQLNDLGACVMQEEVGETPLMNEDSILAVRKYFRRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_253 : YIELFRQMNNDLEACVIOEVGVEETPLRNVDLSILAVRKYFQRTITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_254 : STELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNEDSILAVKKYFRRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_255 : STELYQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNEDSILAVKKYFRRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_256 : YIELDQQLNDLEACVILGVGVTETPLMKEDSILAVKKYFQRTITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_257 : STELYQQLNDLEACVMQKVGVEETPLRNVDLSILAVKKYFQRTITLYLTEKKYSSCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_258 : YTELDQQLNDLESCVIOEVGVEEIALMNEDSILAVKKYFQRTITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_259 : STELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVDLSILAVRKYFQRTITLYLTEKKYSPCSWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_260 : STELYQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVDLSILAVRKYFQRTITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_261 : YIELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVDLSILAVRKYFQRTITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_262 : YIELDQQLNDLESCVMQEVGVTGTPLMNEDSILAVKKYFQRTITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_263 : YIELDQQLNDLESCVMQEVGVIESPLMNEDSILAVKKYFQRTITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 165
SEQ_264 : YTELDQQLNDLESCVMQEVGVTGAPLMNEDSILAVKKYFQRTITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_265 : YIELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLRNVDLSILAVRKYFQRTITLYLTEKKYSPCSWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_266 : YIELDQQLNDLESCVMQEVGVEETPLINEDSILAVRKYFQRTITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_267 : YTELYQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNEDSILAVKKYFRRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_268 : YTELYQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNEDSILAVKKYFQRTITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_269 : YTELYQQLNDLEACVIOEVGVTETPLMNVDLSILAVKKYFRRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166
SEQ_270 : YTELYQQLNDLEACVIOEVGVTETPLMNADSILAVKKYFRRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSTNLQKRLRRKE : 166

```

Fig. 6T

	*	100	*	120	*	140	*	160
SEQ_271	:	YTELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVD	SILAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSLFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_272	:	YIELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVD	SILAVRKYFQRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_273	:	STELYQQLNDLEACVIOEVGGETPLMNAD	SILAVKKYFRRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_274	:	YIELDQQLNDLESCVMQEVGVEETPLINVD	PILAVRKYFQRITLYLTKKKYSPCAEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_275	:	YTELYQQLNDLEACVTQEVGMEETPLRNVD	SILAVRKYFQRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_276	:	STELIYQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVD	SILAVKKYFRRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_277	:	YIELDQQLNDLESCVMQEVGVEETPLINED	SILAVRKYFQRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_278	:	YTELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVD	SILAVKKYFQRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_279	:	STELYQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVD	SILAVRKYFQRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_280	:	YIELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVD	SILAVRKYFQRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_281	:	YIELFQQLNDLEACVMQEERVGGETPLMNAD	SILAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_282	:	STELYQQLNDLEACVIOEVGGETPLMNAD	SILAVKKYFRRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_283	:	STELYQQLNDLEACVIOEVGMEETPLMNAD	SILAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_284	:	STELYQQLNDLEACVMQEERVGGETPLMNAD	SILAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_285	:	YIELYQQLNDLEACVIOEVGGETPLMNAD	SILAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_286	:	YTELYQQLNDLEACVMQEVGVEDTPLMNVD	SILAVRKYFQRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_287	:	YTELYQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVD	SILAVKKYFQRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_288	:	STELYQQLNDLEACVMQEERVGGETPLMNAD	SILAVKKYFRRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_289	:	STELYQQLNDLEACVMQEERVGGETPLMNAD	SILAVKKYFRRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_290	:	STELYQQLNDLEACVMQEERVGGETPLMNAD	SILAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_291	:	YIELFQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVD	SILTVRKYFQRITLYLTEKKYSPCSWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_292	:	YIELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVD	SILAVRKYFQRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_293	:	YIELDQQLNDLEACVMQEVWVGGETPLMNED	SILAVKKYFQRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_294	:	YIELDQQLNDLESCVMQEVGVIESP	LMNEDSILAVKKYFQRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_295	:	STELYQQLNDLEACVMQEERVGGETPLMNAD	SILAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_296	:	STELYQQLNDLEACVMQEERVGGETPLMNAD	SILAVKKYFRRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_297	:	YIELDQQLNDLESCVMQEVGTGTPLMNED	SILAVKKYFQRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_298	:	YTELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNED	SILAVKKYFQRITLYLMEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_299	:	YIELNQQLNDLEACVIOEVGVEETPLMNVD	SILAVKKYFRRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			
SEQ_300	:	STELYQQLNDLEACVTQEVGVEEIALMNED	SILAVRKYFRRITLYLTEKKYSPCAWEVVRAEIMRSFSFSFSTNLQKRLRKE	:	166			

Fig. 6U

	*	100	*	120	*	140	*	160	
SEQ_301	:	YIELFQQMNDLEACV	IQEVGVVEETPLRN	VDSILAVKKYFORIT	LYLMEKKYSPCAWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKRLRRKE	:	166
SEQ_302	:	STELYRQLNDLEACV	IQEVGVVEETPLMN	ADSILPVKKYFRIT	LYLTEKKYSPCAWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKRLRRKE	:	166
SEQ_303	:	YIELDQQLNDLEACV	ILGVGTETPLMKED	SILAVKKYFRIT	LYLTEKKYSPCAWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKRLRRKE	:	166
SEQ_304	:	YIELDQQLNDLESCV	MQEVGTGTPLMNED	SILAVKKYFORIT	LYLMEKKYSPCAWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKGLRRKE	:	166
SEQ_305	:	YIELDQQLNDLESCV	MQEVGVIESPLMNED	SILAVKKYFORIT	LYLTEKKYSPCAWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKRLRRKE	:	166
SEQ_306	:	YIELDQQLNDLEACV	IQEVGVVEETPLMN	VDSILAVKKYFORIT	LYLVGKKYSPCAWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKRLRRKE	:	166
SEQ_307	:	STELYQQLNDLEACV	IQEVGVVEETPLMN	VDSILAVRKYFORIT	LYLTGKKYSPCAWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKRLRRKE	:	166
SEQ_308	:	YIELDQQLNDLEACV	IQEVGVVEETPLMN	VDSILAVKKYFORIT	LYLVGKKYSPCAWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKRLRRKE	:	166
SEQ_309	:	STELYQQLNDLEACV	MQEERVGETPLMN	ADSILAVKKYFORIT	LYLTEKKYSPCSWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKRLRRKE	:	166
SEQ_310	:	YIELDQQLNDLESCV	MQEVGVGTGTPLMN	EDSILAVKKYFORIT	LYLTEKKYSPCAWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKRLRRKE	:	166
SEQ_311	:	STELYQQLNDLEACV	MQEVWVGTTPLMN	EDSILAVRKYFORIT	LYLTEKKYSPCAWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKRLRRKE	:	166
SEQ_312	:	YIELDQQLNDLESCV	MQEVGVGTGTPLMN	EDSILAVKKYFORIT	LYLMEKKYSPCAWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKRLRRKE	:	166
SEQ_313	:	YVELDQQLNDLEACV	IQEVGVVEEIALMNE	DEILAVRKYFORIT	LYLTEKKYSPCAWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKRLRRKE	:	166
SEQ_314	:	STELYQQLNDLEACV	MQEERVGETPLMN	ADSILAVKKYFRIT	LYLMEKKYSPCAWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKRLRRKE	:	166
SEQ_315	:	YIELDQQLNDLEACV	IQEVGVVEETPLMN	EDSILAVKKYFORIT	LYLTGKKYSPCAWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKRLRRKE	:	166
SEQ_316	:	STELNQQLNDLEACV	IQEVGVVEETPLMN	VDSILAVKKYFRIT	LYLTEKKYSPCAWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKRLRRKE	:	166
SEQ_317	:	STELYQQLNDLEACV	IQEVGVGETPLMN	ADSILAVKKYFRIT	LYLTEKKYSPCAWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKRLRRKE	:	166
SEQ_318	:	STELYQQLNDLEACV	IQEVGVGETPLMN	ADSILAVKKYFRIT	LYLTEKKYSPCAWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKRLRRKE	:	166
SEQ_319	:	YIELNQQLNDLEACV	IQEVGVVEETPLMN	VDSILAVRKYFORIT	LYLMEKKYSPCAWE	VVRAEIMRSFSFSTN	LQKRLRRKE	:	166

Fig. 6V

RESUMO

“POLIPEPTÍDEO ISOLADO OU RECOMBINANTE, CONJUGADO, COMPOSIÇÃO, POLINUCLEOTÍDEO ISOLADO OU RECOMBINANTE, CÉLULA HOSPEDEIRA, VETOR, MÉTODOS PARA PREPARAR O
5 POLIPEPTÍDEO, PARA PREPARAR UM CONJUGADO, PARA INIBIR REPLICAÇÃO DE UM VÍRUS EM CÉLULAS INFECTADAS COM O VÍRUS, PARA REDUZIR O NÚMERO DE CÓPIAS DE UM VÍRUS EM CÉLULAS INFECTADAS COM O VÍRUS, PARA REDUZIR O NÍVEL DE RNA DE HCV NO SORO DE UM PACIENTE INFECTADO COM HCV,
10 PARA REDUZIR O NÍVEL DE DNA DE HBV EM SORO DE UM PACIENTE INFECTADO COM HBV E PARA REDUZIR O NÍVEL DE RNA DE HIV EM SORO DE UM PACIENTE INFECTADO COM HIV, E, USO DO POLIPEPTÍDEO OU DO CONJUGADO”

A presente invenção fornece polipeptídeos desenvolvidos de
15 alfa-interferon, e conjugados destes, e ácidos nucleicos codificando os polipeptídeos. A invenção também inclui composições compreendendo estes polipeptídeos, conjugados e ácidos nucleicos; células contendo ou expressando os polipeptídeos, conjugados e ácidos nucleicos; métodos de fazer os polipeptídeos, conjugados e ácidos nucleicos; e métodos para usar
20 dos polipeptídeos, conjugados e ácidos nucleicos.