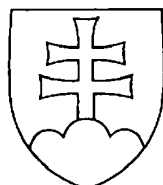


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ  
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

**525-2001**

- (22) Dátum podania prihlášky: **25. 10. 1999**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/105 371**  
**09/428 082**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **23. 10. 1998**  
**22. 10. 1999**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, US**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 12. 2002**  
Vestník ÚPV SR č.: **12/2002**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US99/25044**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/24782**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup> :

**C07K 19/00,**  
**C12N 15/62,**  
**C12N 15/70,**  
**C12N 1/21**

- (71) Prihlasovateľ: **Amgen, Inc., Thousand Oaks, CA, US;**  
(72) Pôvodca: **Feige Ulrich, Newbury Park, CA, US;**  
**Liu Chuan-Fa, Longmont, CO, US;**  
**Cheetham Janet, Montecito, CA, US;**  
**Boone Thomas Charles, Newbury Park, CA, US;**  
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Modifikované peptidy ako terapeutické látky**

(57) Anotácia:  
Je opísaná fúzia Fc domén s biologicky aktívnymi peptidmi a proces prípravy farmaceutických látok s použitím biologicky aktívnych peptidov.

SK 525-2001 A3

## Modifikované peptidy ako terapeutické látky

### Oblasť techniky

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

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

V tabuľke 1 sú zhrnuté v odbore známe funkcie Fc.

Tabuľka 1: Fúzia Fc s terapeutickými proteínmi

Forma Fc	Fúzny partner	Terapeutické aspekty	Literatúra
IgG1	N-koniec CD30-L	Hodgkinovo ochorenie, anaplastická lymfóna, T-bunečná leukémia	U.S. Patent 5,480,981
Myši Fcγ2a	IL-10	protizápalové, odmietnutie transplantátu	Zheng et al., 1995, J. Immunol 159: 5590- 600
IgG1	TNF receptor	septický šok	Fisher et al., 1996, N.Engl.J.Med, 334: 1697-1702; Van Zee, K. et al., 1996, J. Immunol. 156: 2221-30
IgG, IgA, IgM alebo IgE (bez prvej domény)	TNF receptor	zápal, autoimunitné ochorenie	U.S. Pat. č. 5,808,029 uverejnený 15.9.1998
IgG1	CD4 receptor	AIDS	Capon et al., 1989, Nature 337: 525-31
IgG1, IgG3 IgG1	N koniec IL2 C koniec OPG	protirakovinné, protivírusové osteoartritída, rednutie kostí	Harvill et al., 1995, Immunotech 1: 95-105 WO 97/23614, vydaný 3.7.1997
IgG1	N koniec leptínu	proti obezite	PCT/US 97/23183, podaný 11.12.1997
Ľudský IgGγ1	CTLA-4	autoimunitné ochorenie	Linsley, 1991, J.Exp. Med. 174: 561-9

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

S fágovými peptidovými knižnicami (phage display peptide libraries) sa objavila mocná metóda k identifikácii takýchto peptidových antagonistov a agonistov. Viď napr. Scott et al., 1990, Science 249: 386, Devlin et al., 1990, Science 249: 404, U.S. Pat. No. 5,223,409, vystavený 29.6.1993, U.S. Pat. No. 5,733,731, vydaný 31.3.1998, U.S. Pat. No. 5,498,530, vydaný 12.3.1996, U.S. Pat. No. 5,432,018, vydaný 11.7.1995, U.S. Pat. No. 5,338,665, vydaný 16.8.1994, U.S. Pat. No. 5,922,545, vydaný 13.7.1999, WO 96/40987, vydaný 19.12.1996 a WO 98/15833, vydaný 16.4.1998. Každá z týchto prác je tu plne zastúpená citáciou. V takýchto knižniciach sú fúzované povrchové (coat) proteíny filamentárnych fágov s náhodnými peptidovými sekvenciami a tie sú potom ďalej vystavené. Bežne sú napríklad týmito peptidmi premývané extracelulárne receptorové domény imobilizované pomocou protilátok. Zachytené fágy môžu byť ďalej obohatené ďalšími rovnakými krokmi afinitnej purifikácie a množením. Peptidy, ktoré sa viažu



najlepšie môžu byť sekvenované. Takto sa identifikujú kľúčové rezídua v rámci jednej alebo viacej štruktúrnej podobnej peptidovej rodiny. Vid' napr. Cwirla et al., 1997, Science 276: 1697-9, kde boli identifikované dve rozdielne peptidové rodiny. Peptidové sekvencie môžu tiež naznačiť, ktoré zvyšky môžu byť bezpečne zamenené alanínovým skenovaním (alanine scanning) alebo mutagenézou na úrovni DNA. Môžu byť ďalej vytvorené mutačné knižnice a tie použité pre ďalšiu optimalizáciu sekvencií, ktoré sa viažu (Lowman, 1997, Ann. Rev. Biophys, Biomol. Struct. 26: 401-24).

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

Vo výskumu peptidov súťažia s metódou "phage display" ďalšie metódy. Peptidová knižnica môže byť fúzovaná s karboxylovým koncom lac represora a exprimovaná v E.coli. Iná z metód založených na použití E.coli umožňuje vystavenie peptidov na vonkajšej strane bunecnej membrány fúziou peptidov s lipoproteínom asociovaným s peptidoglykánom (peptidoglycan-associated lipoprotein, PAL). Tieto a podobné metódy sú tu spoločne nazývané ako "E.coli display". Ďalšia metóda je založená na zastavení translácie náhodnej RNA pred tým, ako je uvoľnená z ribozómu, čo vedie ku knižnici polypeptidov, ktoré sú stále asociované s naviazanou RNA. Ďalšie metódy zahrnujú

chemickú väzbu peptidov na RNA (viď napr. Roberts and Szostak (1997), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 12297-303). Táto metóda a jej podobné metódy sú tu spoločne nazývané "RNA-peptidový screening". Boli vyvinuté chemicky odvodené peptidové knižnice, v ktorých sú peptidy imobilizované na stabilnom, umelom materiálu ako je napr. polyetylénová tyčinka alebo živica priepustná pre roztoky. Ešte ďalšie chemicky odvodené peptidové knižnice používajú fotolitografiu k skenovaniu peptidov imobilizovaných na sklíčkach. Tieto metódy a im podobné metódy sú tu spoločne nazývané "chemicko-peptidový screening". Chemicko-peptidový screening môže byť výhodný, pretože dovoľuje použitie D-aminokyselín a ďalších neprírodných analóg a tiež nepeptidové elementy. Ako biologické tak aj chemické metódy sú prehľadne spracované v Well and Lowman (1992), Curr. Opin. Biotechnol. 3: 355-62.

Obecne je možné fágovým displejom a metódami spomínanými vyššie objaviť každý peptid kopírujúci akýkoľvek proteín. Tieto metódy boli použité k mapovaniu epitopov, identifikácii kritických aminokyselín v interakciách proteín-proteín a viedli k objaveniu nových terapeutických látok (viď napr. Cortese et al., (1996), Curr. Opin. Biotech. 7: 616 - 21. Peptidové knižnice sú dnes najčastejšie používané v imunologických štúdiách ako napr. pri mapovaní epitopov (Kreeger (1996), The Scientist 10 (13): 19-20.

Tu je zvlášť zaujímavé použitie peptidových knižníc a ďalších techník pri objavovaní farmakologicky aktívnych peptidov. Veľa z týchto peptidov identifikovaných v tomto odbore je zhrnuté v tabuľke 2. Peptidy sú popísané v citovaných publikáciách a každá z nich je tu takto plne zahrnutá odkazom. V tabuľke je popísaná farmakologická aktivita peptidov a vo veľa prípadoch je vyjadrená vo skratke v nasledujúcej zátvorke. Niektoré z týchto peptidov boli

modifikované (napr. tak, aby vznikali diméry vzájomne prepojené na C-koncu). Bežne boli napr. skúmané peptidové knižnice s cieľom nájsť peptid viažuci sa na farmakologicky aktívny proteínový receptor (napr. receptor EPO). Najmenej v jednom prípade (CTLA4) bola peptidová knižnica prezeraná s cieľom nájsť peptid viažuci sa na monoklonálne protilátky.

Tabuľka 2. Farmakologicky aktívne peptidy

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

96/90772,

vydaný 10.12.1996

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

<sup>a</sup>Proteíny, ktoré sú uvedené v tomto stĺpci môžu viazať odpovedajúce peptidy (napr. receptor pre EPO alebo IL-receptor) alebo môžu byť napodobené týmito peptidmi. Referencie vymenované u každého peptidu vysvetľujú či je molekula peptidu viazaná a alebo či napodobňuje proteín.

disulfidický	<i>stimulácia</i>	Paukovitsbet al., (1989),
viazaný dimér	<i>hematopoézy</i>	Hoppe-Seylers Z. Physiol ( <i>mimetický G-CSF</i> ) Chem. 365: 303-11, Laerum et al., (1988), Exp. Hemat. 16: 274-80

alkylénom		<i>G-CSF</i> mimetický	Bhatnagar et al., (1996), J. Med. Chem.39:3814-9, Cuthbertson et al., (1997) J. Med. Chem. 40: 2876-82, King et al., (1991), Exp.Hematol. 19:481, Blood 86 (Suppl.1):309a
viazaný dimér			
<hr/>			
lineárny	IL receptor	zápalové a autoimúnne ochorenie ("antagonista <i>IL</i> alebo mimetický" <i>IL-1ra</i> )	U.S.Pat.No.5,608,035 U.S.Pat.No.5,786,331 U.S.Pat.No.5,880,096 Yanofsky et al., Proc. Natl. Acad.Sci.93: 7381-6, Akeson et al., (1996), J. Biol. Chem. 271: 30517-23, Wiekzorek et al., (1997) Pol.J.Pharmacol. 49: 107-17,Yanofsky (1996), PNAS, 93: 7381-7386
<hr/>			
lineárny	Facteur thymique serique	stimulácia lymfocytov ("FTP mimetický")	Inagaki-Ohara et al., (1996), Cellular Immunol. 171: 30-40, Yoshida

	(FTS)		(1984), Int.J. Immunopharmacol 6: 141 - 6
disulfidický	CTLA4 Mab	CTLA4 mimetický	Fukumoto et al., (1998), Nature Hiotech 16: 267 - 70
viazaný vnútri			
peptidu			
exocyklický	TNF - $\alpha$	antagonista TNF- $\alpha$	Takasaki et al., (1998), Nature Biotech 15: 1266 - 70, WO 98/53842, publikovaný 3.12.1998
	receptor		
<p><sup>b</sup>FTS je tymický hormón napodobňovaný molekulou tohto vynálezu skôr ako receptor naviazaný molekulou tohto vynálezu.</p>			
lineárny	TNF - $\alpha$	antagonista TNF- $\alpha$	Chitinos-Rojas (), J. Imm., 5621-5626
	receptor		
disulfidický	C3b	inhibícia aktivácie	Sahu et al., (1996), J
viazaný vnútri		komplementu,	Immunol. 157: 884- 91,
peptidu		autoimúnne	Mokiris et al. (1998),
		ochorenia	Protein Sci. 7: 619 - 27
		(antagonista C3b)	

---

lineárny	vinkulín	procesy bunečnej adhézie - bunečný rast, diferenciácia, hojenie poranení, metastázy tumorov ("vinkulín väzobný)	Adey et al., (1997), Biochem J. 324: 523 - 8
----------	----------	--	--

---

lineárny	C4 väzobný protein (C4BP)	antitrombotický	Linse et al., (1997), J. Biol. Chem. 272: 14658 - 65
----------	---------------------------------	-----------------	---

---

lineárny	urokinázový receptor	procesy v súvisi s interakciou urokinázy s jej receptorom (napr. angiogenézy metastázy, invázie tumorových buniek), (antagonista UKR)	Goodson et al., (1994), Proc. Natl. Acad. Sci. 91: 7129-33, International application WO 97/35969, publikovaný 2.10.1997
----------	-------------------------	--	---

---

lineárny	Mdm2, Hdm2 p53 spôsobená alebo hdm2,	Inhibícia aktivácie Mdm3	Picksley et al., (1994). Oncogene 9: 2523-9, Bottger et al., (1997) J. Mol. Biol.
----------	--	-----------------------------	--

	antitumorové (antagonista <i>Mdm/hdm</i> )	269: 744-56, Bottger et al., (1996) <i>Oncogene</i> 13: 2141-7
Lineárny p21 <sup>WAF1</sup>	antitumorová napodobnením aktivity p21 <sup>WAF1</sup>	Batt et al., (1997), Curr. Biol. 7: 71 - 80
lineárny farnezylná transferáza	protinádorová - prevenciou aktivácie ras onkogénov	Gibbs et al., (1994), <i>Cell</i> 77: 175 - 178
lineárny efektorová	protinádorová,	Moodie et al., (1994),
doména Ras	<i>inhibuje biologické funkcie ras onkogénu</i>	<i>Trends Genet</i> 10: 44- 48; Rodriguez et al., (1994), <i>Nature</i> 370: 527-532
lineárny domény SH2/SH3	protinádorová, <i>inhibuje rast tumorov</i> tyrozínkináz	Pawson et al., (1993), Curr. Biol. 3: 434- 932; Yu et al. (1994), <i>Cell</i> 76: 933-945
Lineárny p16 <sup>INK4</sup>	protinádorová,	Fahraeus et al.,



napodobňuje aktivitu p16, (1996), Curr.  
 Biol.6:  
 napr. inhibuje cyklín D- 84-91  
 Cdk komplex ("napodobňujúci  
 p16")

---

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

---

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

---

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

---

lineárny HBV core liečenie HHV vírusových Dyson and Muray

1995,  
antigén infekcií ("anti-HBV") Proc. Natl. Acad. Sci  
(HbcAg) 92: 2194 - 8

---

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

---

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

---

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

---

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

---

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

---

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

---

lineárny, pardaxín, antipatogénny WO 97/31019,  
 vydaný  
 cyklický mellitín 28.8.1997  
 vrátane D-  
 aminokyselín

---

lineárny, VIP impotencia, WO 97/90070,  
 vydaný  
 cyklický neurodegeneratívne 30.10.1997  
 ochorenia

---

lineárny CTLs rakovina EP 0 770 624,

vydaný  
2.5.1997

lineárny	THF-gama2	Burnstein 1988, Biochem., 27: 7066-71
lineárny	Amylín	Cooper 1987, Proc Natl. Acad. Sci., 89: 8628-32
lineárny	Adrenomedulín	Kitamura, 1993, BBRC, 192: 553-60
cyklický, VEGF	anti-angiogénny, rakovina, reumatická artritída, diabetická retinopatia, lupienka ("Antagonista VEGF")	Fairbrother, 1998, Biochem., 37: 17754- 17764
cyklický MMP	zápal a autoimunitné ochorenie; rast tumoru ("inhibítor MMP")	Koivunen, 1999, Nature Biotech., 17: 768 - 774
fragment HGH		US Pat. NO. 5, 869, 452

Echistatín *inhibícia agregácie* Gan, 1988, j. Biol.  
*krvných doštičiek* chem., 263:19827-32

lineárny autoantibody	SLE	<i>SLE</i>	WO 96/30057, vydaný 3.10.1996
GD1 alfa		<i>potlačenie rakovinových metastáz</i>	Ishikawa et al., 1998, FEBS Lett., 441: 20-4
antifosfolipid , protilátky	endotelová aktivácia buniek,		Blank et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96: 5164 -8
proti beta 2- glykoproteín I ( $\beta$ 2GPI)	<i>antifosfolipidový syndróm (APS), trombo embolický fenomenón, trombocytopenia a opakujúci sa potrat</i>		
lineárny buniek, reťazec beta	receptor T	<i>diabetes</i>	WO 96/11214, vydaný 18.9.1996

Peptidy identifikované pomocou screeningu peptidových knižníc boli pokladané skôr za navádzacie peptidy vo vývoju terapeutických látok ako za samotné terapeutické látky. Ako ostatní proteíny a peptidy, boli by *in vivo* aj tieto rýchlo odstránené buď filtráciou, bunečnými odstraňujúcimi mechanizmami v retikuloendoteliálnom systéme alebo proteolytickou degradáciou. (Francis (1992), Focus on Growth factors 3: 4-11. Výsledkom nakoniec je, že sa teraz používajú

identifikované peptidy k "validácii" cieľov jednotlivých liečiv alebo ako lešenia pre navrhnutie organických látok, ktoré nemôžu byť tak jednoducho či tak rýchlo identifikované za použitia chemického screeningu knižníc (Lowman, 1997, Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 26: 104-24; Kay et al., 1998, Drug Disc. Today 3: 370 - 378. Pre odbor bude prínosný proces, ktorým tieto peptidy môžu ľahko pomáhať vzniku nových terapeutických látok.

### Doterajší stav techniky

#### Podstata vynálezu

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

- a) výber aspoň jedného peptidu, ktorý moduluje aktivitu proteínu, ktorý je predmetom záujmu a
- b) prípravu farmakologickej látky obsahujúcej aspoň jeden nosič kovalentne naviazaný na aspoň jednu aminokyselinovú sekvenciu vybraného peptidu.

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

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

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

Hoci väčšina látok bola zamýšľaná ako terapeutické prostriedky, môžu byť látky tohto vynálezu použité k screeningu po takýchto látkach. Mohlo by byť použité napr. Fc-peptidu (napr. Fc-SH<sub>2</sub> doménového peptidu) v testoch používajúcich doštičky potiahnuté anti-Fc. Nosič, zvlášť Fc, môže urobiť z nerozpustných peptidov rozpustné a týmto byť použiteľný v množstve testov.

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

Množstvo ďalších stránok a výhod predkladaného vynálezu

bude zrejmé po popozeraní obrázkov a detailnom vysvetlení vynálezu.

### Prehľad obrázkov na výkresoch

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

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

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

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



karboxylovom konci peptidov.

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

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

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

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

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

Obr. 6: Schéma syntézy prípravy PEGylovaného peptidu 20

(SEQ ID NOS: 3).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Obr. 16: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 21 a 22) molekuly identifikované ako "Fc-EMP-EMP" v

príklade 3 (viď ďalej).

Obr. 17A a 17B; Sekvencia DNA (SEQ ID NO: 23) vnesená do pCFM16S6 medzi jedinečné reštrikčné miesto AatII (pozícia č. 4364 v pCFM1656) a reštrikčné miesto SacII (pozícia č.4585 v pCFM1656). Takto bol vytvorený expresný plazmid pAMG21 (ATCC accession no. 98113).

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

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

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

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

Fc-EMP-EMP: Rovnaké tandemové opakovanie peptidu s rovnakou Fc doménou, ale naviazanou na amino koniec

tandemového opakovania. Všetky molekuly sú exprimované v *E.coli* a nie sú teda glykozilované.

Obr. 19A a 19B: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 1055 a 1056) fúznej molekuly Fc-TNF- $\alpha$  inhibítora popísanej v príklade 4 (viď ďalej).

Obr. 20A a 20B: Nukleotidová a aminokyselinová sekvencia (SEQ ID NOS: 1057 a 1058) fúznej molekuly TNF- $\alpha$  inhibítora - Fc popísanej v príklade 4 (viď ďalej).

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

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

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

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

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

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

### Podrobný popis vynálezu

Definície termínov:

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

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

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

Termín "natívny Fc" sa vzťahuje k molekule či sekvencii obsahujúcej sekvenciu neantigénneho väzobného fragmentu, ktorý je výsledkom digescie celej protilátky, nech už v monomérskej alebo multimérskej forme. Pôvodný imunoglobulínový zdroj

natívneho Fc je prednostne človek a môže to byť ktorýkoľvek z imunoglobulínov, hoci sú preferované IgG1 a IgG2. Natívne Fc sú tvorené monomérnymi polypeptidmi, ktoré môžu byť prepojené do dimérnych alebo multimérnych foriem kovalentnými (napr. disulfidickými väzbami) alebo nekovalentnými väzbami. Počet intermolekulárnych disulfidických väzieb medzi monomérnymi podjednotkami natívnej Fc molekuly je v závislosti od triedy (napr. IgG, IgA, IgE) alebo podtriedy (napr. IgG1, IgG2, IgG3, IgA1, IgA2) v rozmedzí 1 až 4. Jedným z príkladov natívneho Fc je disulfidicky viazaný dimér ako výsledok digescie IgG papainom (viď Ellison et al., 1982, Nucleic Acids Res. 10: 4071-9). Termín "natívny Fc" tak, ako je používaný tu, je obecnější ako monoméne, diméne a multiméne formy.

Termín "alternatívny Fc" sa vzťahuje k molekule alebo sekvencii, ktorá je modifikovaná z natívneho Fc, ale stále obsahuje väzobné miesto pre "zachraňujúci" receptor - FcRn. Medzinárodná aplikácia W097/34631 (publikovaná 25.9.1997) a WO 96/32478 popisuje ako vzorové alternatívne Fc, tak aj interakcie so zachraňujúcim receptorom a sú tu týmto zahrnuté odkazom. Termín "alternatívny Fc" zahŕňa teda molekuly a sekvencie, ktoré sú "poludštené" z pôvodne iných, ako ľudských Fc. Okrem toho obsahujú natívne Fc miesta, ktoré môžu byť odstránené, pretože sú zdrojom štruktúrnych vlastností alebo biologickej aktivity, ktorá nie je požadovaná pre fúzne molekuly predkladaného vynálezu. Preto teda termín "alternatívny Fc" obsahuje molekulu alebo sekvenciu, ktorej chýba jedno alebo viacej natívnych Fc miest alebo zvyšky, ktoré ovplyvňujú alebo sú zahrnuté v 1) tvorbe disulfidických mostíkov, 2) nekompatibilite s vybranou hostiteľskou bunkou, 3) N-terminálnej rôznorodosti pri expresii vo vybranej hostiteľskej bunke, 4) glykozylácii, 5) interakcii s komplementom, 6) väzbe na Fc receptor iný ako "záchranný" receptor alebo 7) na protilátkach závislých od bunečnej

cytotoxicity (ADCC). Alternatívne Fc sú tu popísané detailne v nasledujúcich častiach.

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

Termín multimér vo zmysle, vo ktorom je použitý u Fc domény alebo molekúl obsahujúcich Fc domény sa vzťahuje k molekulám majúcim dvoch alebo viacej polypeptidových reťazcov asociovaných kovalentnými, nekovalentnými alebo ako kovalentnými, tak aj nekovalentnými väzbami. Molekuly IgG tvoria väčšinou diméry, IgM pentaméry, IgD diméry a IgA monoméry, diméry, triméry a tetraméry. Multiméry sa môžu tvoriť využitím sekvencie a z toho plynúcej aktivity natívneho imunoglobulínového zdroja Fc alebo derivatizáciou (ako je definovaná nižšie) týchto natívnych Fc.

Termín "dimér" je používaný s súvislosťou s Fc doménami alebo s molekulami obsahujúcimi Fc domény a vzťahuje sa k molekulám majúcim dva polypeptidové reťazce asociované kovalentne alebo nekovalentne. Exemplárny príklad dimérov v rámci tohto vynálezu je ukázaný na obrázku 2.

Termíny "derivát" alebo "derivatizovaný" zahrnuje procesy respektíve výsledné látky, v ktorých 1) má látka cyklickú časť, napr. priečna väzba medzi cysteínovými zvyškami vnútri jednej molekuly; 2) látka je priečne viazaná alebo má miesto s priečnou väzbou, napr. má látka cysteínový zvyšok a tvorí preto viazané diméry v kultúrach alebo *in vivo*; 3) jedna alebo viacej peptidových väzieb je nahradená nepeptidickou väzbou 4) N-koniec je nahradený  $-NRR^1$ ,  $NRC(O)R^1$ ,  $NRC(O)OR^1$ ,  $NRS(O^2)R^1$ ,



NHC(O)NHR, sukcinimidovou skupinou alebo substituovaným či nesubstituovaným benzyloxykarbinylnyl-NH- a kde R, R<sup>1</sup> a substituenty kruhu sú tak, ako sú definované ďalej; 5) C-koniec je nahradený -C(O)R<sup>2</sup> alebo -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, kde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> sú definované ďalej; 6) látky, v ktorých sú jednotlivé aminokyseliny modifikované pri použití ošetrovania látkami, schopnými reagovať s vybranými oblasťami alebo koncovými zvyškami. Deriváty sú tu ďalej popísané.

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

Termín "randomizovaný" sa vzťahuje k peptidovej sekvencii, ktorá je plne náhodná (napr. je vybratá pomocou metódy fágového displeja) a k sekvenciám, v ktorých sú jeden alebo viacej zvyškov prirodzene sa vyskytujúcich molekúl nahradené aminokyselinovými zvyškami, ktoré sa nevyskytujú v pozíciách molekúl, ktoré sa prirodzene sa vyskytujú v sekvenciách molekúl. Príkladom metód používaných k identifikácii peptidových sekvencií sú fágový display, E-coli display, ribozómový display, RNA peptidový screening, chemický screening apod.

Termín "farmakologicky aktívny" znamená, že látka takto popísaná má aktivitu, ktorá ovplyvňuje lekárske parametre (napr. tlak krvi, krvný obraz, hladinu cholesterolu) alebo stav choroby (rakovinu, autoimunitné ochorenia). Farmakologicky aktívne peptidy teda môžu obsahovať agonistické, antagonistické alebo mimetické peptidy, tak ako

sú popísané nižšie.

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

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

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

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

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

objavili v tomto vynáleze pomocou popísaných postupov s odlišnými peptidovými knižnicami.

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

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

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

Termín "antagonistický peptid" alebo "peptidový

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

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

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

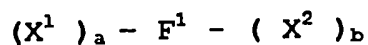
Termín "MMP-inhibítorový peptid" zahrnuje peptidy, ktoré môžu byť identifikované alebo odvodené podľa práce Koivunen, (1999), Nature Biotech. 17: 768-74 alebo podľa ktoréhokoľvek odkazu v tabuľke 2., ktorého podstata je identifikovaná ako "MMP-inhibítorový ". Tí, ktorí majú bežnú zručnosť v odbore si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

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

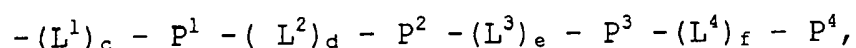
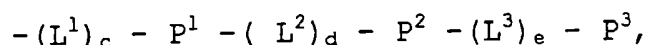
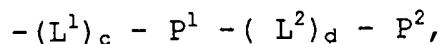
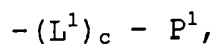
#### Štruktúra látok

Obecne.

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



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



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

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

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

Teda látky I zahrnujú uprednostňované látky podľa vzorca

II:

X1-F1

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

III:

F1-X2

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

IV:

F1- (L1 ) c-P1

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

V:

F1-(L1)c-P1-(L2)d-P2

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

### *Peptidy.*

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

Najmä fágový display je vhodný pre tvorbu peptidov v predkladanom vynáleze. Bolo už spomínané, že afinitná selekcia z knižníc náhodných peptidov môže byť použitá k identifikácii peptidových ligandov pre akékoľvek väzobné miesto produktu akéhokoľvek génu. Dedman et al., (1993), J.Biol.Chem. 268: 23025 - 30. Fágový display je zvlášť použiteľný k identifikácii peptidov, ktoré sa viažu na



proteíny záujmu, ako sú povrchové bunčné receptory alebo akékoľvek proteíny majúce lineárne epitopy. Wilson et al., (1998), Can.J.Microbiol. 44: 313-29; Kay et al., (1998), Drug Disc. Today 3: 370-8. Tieto proteíny sú rozsiahle recenzované v Herz et al., (1997), J. Receptor and Signal Transduction Res. 17 (5): 671-776, ktorý je tu zahrnutý odkazom. Tieto zaujímavé proteíny sú uprednostňované pri použití v tomto vynáleze.

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

Tabuľka 3 Cytokínové receptory klasifikované podľa receptorových kódov

Cytokíny (ligandy)		Typ receptorov	
Rodina	Podrodina	Rodina	Podrodina
I.			
Hematopoetické cytokíny	1. IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15	I. Cytokíny R (CKR)	1. zdieľané $\gamma$ Cr
	2. IL-3, IL-5, GM-CSF		2. zdieľané GP 140 $\beta$ R
	3. IL-6, IL-11, IL-12, LIF, OSM, CNTF, leptín (OB)		3. zdieľané RP 130
	4. G-CSF, EPO, TPO,		4. "jednoduchý

	PRL, GH		re'azec <sup>n</sup> R
	5. IL-17, HVS-IL-17		5. iné R <sup>c</sup>
II. ligandy IL-10	IL-10, BCRF-1, HSV-IL-10	II. IL-10 R	
III. Interferóny	1. IFN- $\alpha$ 1, $\alpha$ 2, $\alpha$ 4, m, t, IFN $\beta^d$ 2. IFN- $\gamma$	III. Interferón R	1. IFNAR 2. IFNGR
IV. ligandy IL-1	1. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra	IV. IL-1R	
V. ligandy TNF	1. TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ (LT), FAS1, CD40L, CD30L, CD27 L	V. NGF/TNF R <sup>e</sup>	
VI. Chemokíny	1. $\alpha$ chemokíny: IL-8, GRO $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , IF-10, PF-4, SDF-1 2. $\beta$ chemokíny: MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$ , MCP-1,2,3,4,RANTES, eotaxin 3. $\gamma$ chemokíny: lymfotactin	VI. Chemokíny R	1. CXCR 2. CCR 3. CR 4. DARC <sup>f</sup>
VII. Rastové faktory	1.1 SCF, M-CSF, PDGF-AA, AB, BB, FLT-3L, VEGF, SSV - PDGF 1.2 FGF $\alpha$ , FGF $\beta$ 1.3 EGF, TGF - $\alpha$ , VV-F19 (EGF-like)	VII. RKF	1. TK-podrodina 1.1 IgTK III R 1.2 IgTK IV R 1.3 TK-I bohatý cysteinom

1.4 IGF-I, IGF-II, Inzulín	1.4 TK-II bohatý cysteínom
1.5 NGF, BDNF, NT-3, NT-4 <sup>b</sup>	1.5 TK-V s cysteínovou slúčkou
2. TGF- $\beta$ 1, $\beta$ 2, $\beta$ 3	2.STK podrodina <sup>h</sup>

---

- c IL-17R patrí do rodiny CKR, ale neradí sa do žiadnej zo štyroch označených skupín
- d Ostatné subtypy IFN typu 1 zostávajú nezaradené. Hematopoietické cytokíny, ligandy IL-10 a interferóny neinteragujú s funkčnými pravými proteínkinázami. Signálne molekuly pre cytokíny sú Jaky, STATy a príbuzné nereceptorové molekuly. IL-14, IL-16 a IL-18 boli klonované, ale podľa receptorového kódu zostávajú nezaradené.
- e Receptory TNF používajú násobné, odlišné intracelulárne molekuly pre prenos signálov vrátane "death domain" FAS R a kDa TNF- $\alpha$ R, ktoré sa podieľajú na ich cytotoxických vplyvoch. NGF/TNF R môžu viazať ako NGF a príbuzné faktory, tak aj ligandy TNF. Chemokínové receptory sú G-proteín viazané, sedemtransmembránové (7TM, serpentínové) doménové receptory.
- f Antigen krvnej skupiny Duffy (Duffy blood group antigen, DARC) je erytrocytový receptor, ktorý môže viazať niekoľko rôznych chemokínov. Patria do superrodiny imunoglobulínov, ale znaky počas prenosu signálov zostávajú neznáme.
- g Neurotrofické cytokíny môžu asociovať tiež s receptormi NGF/TNF.

<sup>h</sup> STKS môžu zahrňovať veľa ďalších TGF- $\beta$  príbuzných faktorov, ktoré zostávajú nezaraďené. Proteínkinázy sú vnútornou časťou intracelulárnej domény rodiny receptorových kináz (RKF). Enzýmy sa podieľajú na prenose signálov cez receptory.

Príklady peptidov pre tento vynález sú uvedené v tabuľke 4 až 20. Tieto peptidy môžu byť pripravené pomocou metód známych v odbore. Sú použité jednopísmenové skratky aminokyselín. X v týchto sekvenciách (a vo všetkých častiach tohto vynálezu, pokiaľ nie je uvedené inak vo špeciálnych prípadoch) znamená, že môže byť prítomný akýkoľvek z dvadsiatich prírodne sa vyskytujúcich aminokyselínových zvyškov. Akýkoľvek z týchto peptidov môže byť naviazaný do tandemu (napr. sekvenčne) pomocou alebo bez pomoci linkera. Niekoľko tandemových príkladov je uvedené v tabuľke. Linkery (spojovače) sú uvádzané ako "A" a môžu reprezentovať ktorýkoľvek z linkerov popísaných tu. Tandemové opakovania a linkery sú pre zrozumiteľnosť uvádzané oddelene pomocou pomlčky. Akýkoľvek peptid obsahujúci cysteínový zvyšok môže byť krížovo spojený s iným Cys-obsahujúcim peptidom, ktorý (či oba peptidy) môžu byť naviazané na nosič. Niekoľko krížovo spojených príkladov je ukázané v tabuľke. Ktorýkoľvek peptid majúci viacej ako jeden cysteínový zvyšok môže tvoriť intrapeptidové disulfidické mostíky (viď tiež napr. EPO - mimetické peptidy v tabuľke 5). Niekoľko príkladov peptidov obsahujúcich intrapeptidové disulfidické mostíky je špecifikované v tabuľke. Všetky tieto peptidy môžu byť derivatizované, ako je tu uvedené. Niekoľko príkladov derivatizovaných peptidov je uvedené v tabuľke. Derivatizované peptidy v tabuľke sú príklady skôr ako limity, pretože v tomto vynáleze môžu byť zahrnuté tiež asociované nederivatizované peptidy. U derivátov, v ktorých môže byť karboxylový koniec prekrytý aminoskupinou, je prekryvajúca

aminoskupina ukázaná ako - NH<sub>2</sub>. U derivátov, u ktorých je aminokyselinový zvyšok nahradený inou skupinou ako aminokyselinovým zvyškom, je substitúcia označená znakom δ, ktorý označuje akúkoľvek skupinu popísanú v práci Bhatnagara et al., (1996), J.Med.Chem. 39: 3814 - 9 a v práci Cuthbertsona et al., (1997), J. Med. Chem. 40: 2876 - 82, ktoré sú tu týmto zahrnuté odkazom. Substituenty "J" a "Z" (Z<sub>5</sub>, Z<sub>6</sub>.....Z<sub>40</sub>) sú definované v patente U.S. Pat. Nos. 5,608,035, 5,786,331 a 5,880,096, ktoré sú tu týmto zahrnuté odkazom. U EPO-mimetických sekvenciách (tabuľka 5) sú substituenty X<sub>2</sub> až X<sub>11</sub> a celé číslo "n" definované v WO 96/40772, ktorý je tu týmto zahrnutý citáciou. Substituenty "Θ", "Ψ" a "+" sú definované v práci Sparkse et al., 1996, Proc. Natl.Acad. Sci. 93: 1540-4, ktorá je tu týmto zahrnutá odkazom. X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub> a X<sub>7</sub> sú definované v patente U.S. Pat. No. 5,773,569, ktorý je tu týmto zahrnutý odkazom, s tou výnimkou, že pre integrín-väzobné peptidy sú X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub> a X<sub>8</sub> definované v medzinárodnej aplikácii WO 95/14714, publikovanej dňa 1.6.1995 a WO 97/08203, publikovanej 6.3.1997, ktoré sú tu týmto zahrnuté odkazom, a pre VIP mimetické peptidy sú X<sub>1</sub>, X<sub>1</sub><sup>'</sup>, X<sub>1</sub><sup>''</sup>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, Z a celé číslo m a n definované v WO 97/40070, publikované 30.10.1997, ktorý je tu týmto zahrnutý odkazom. Nižšie uvedené Xaa a Yaa sú definované v WO 98/09985, publikovanom 12.3.1998, ktorý je tu týmto zahrnutý odkazom. AA<sub>1</sub>, AA<sub>2</sub>, AB<sub>1</sub>, AB<sub>2</sub> a AC sú definované v medzinárodnej aplikácii WO 98/53842, publikovanej 3.12.1998, ktorá je tu týmto zahrnutá odkazom. X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub> a X<sub>4</sub> v tabuľke 17 sú definované európskou aplikáciou EP 0 911 393, publikovanú 28.4.1999. Zvyšky, ktoré sú písané hrubo sú D-aminokyseliny. Všetky peptidy sú viazané peptidovou väzbou, pokiaľ nie je uvedené inak. Skratky sú vymenované na konci tohto vynálezu. V stĺpci "SEQ ID NO." (identifikačné číslo sekvencie) znamená "NR", že pre danú sekvenciu nie je treba sekvenčný výpis.

Tabulka 4: Sekvencia IL1-antagonistických peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
Z <sub>1</sub> Z <sub>2</sub> Z <sub>3</sub> OZ <sub>4</sub> YZ <sub>5</sub> Z <sub>6</sub> Z <sub>10</sub>	212
XXQZ <sub>1</sub> YZ <sub>2</sub> XX	907
Z <sub>1</sub> XQZ <sub>2</sub> YZ <sub>3</sub> XX	908
Z <sub>1</sub> Z <sub>2</sub> OZ <sub>3</sub> YZ <sub>4</sub> Z <sub>5</sub> Z <sub>10</sub>	909
Z <sub>1</sub> Z <sub>2</sub> Z <sub>3</sub> OZ <sub>4</sub> YZ <sub>5</sub> Z <sub>6</sub> Z <sub>10</sub>	910
Z <sub>1</sub> Z <sub>2</sub> Z <sub>3</sub> Z <sub>4</sub> Z <sub>5</sub> Z <sub>6</sub> Z <sub>7</sub> Z <sub>8</sub> Z <sub>9</sub> Z <sub>10</sub> Z <sub>11</sub> Z <sub>12</sub> Z <sub>13</sub> Z <sub>14</sub> Z <sub>15</sub> Z <sub>16</sub> Z <sub>17</sub> Z <sub>18</sub> Z <sub>19</sub> Z <sub>20</sub> Z <sub>21</sub> Z <sub>22</sub> Z <sub>23</sub> Z <sub>24</sub> Z <sub>25</sub> Z <sub>26</sub> Z <sub>27</sub> Z <sub>28</sub> Z <sub>29</sub> Z <sub>30</sub> Z <sub>31</sub> Z <sub>32</sub> Z <sub>33</sub> Z <sub>34</sub> Z <sub>35</sub> Z <sub>36</sub> Z <sub>37</sub> Z <sub>38</sub> Z <sub>39</sub> Z <sub>40</sub> Z <sub>41</sub> Z <sub>42</sub> Z <sub>43</sub> Z <sub>44</sub> Z <sub>45</sub> Z <sub>46</sub> Z <sub>47</sub> Z <sub>48</sub> Z <sub>49</sub> Z <sub>50</sub> Z <sub>51</sub> Z <sub>52</sub> Z <sub>53</sub> Z <sub>54</sub> Z <sub>55</sub> Z <sub>56</sub> Z <sub>57</sub> Z <sub>58</sub> Z <sub>59</sub> Z <sub>60</sub> Z <sub>61</sub> Z <sub>62</sub> Z <sub>63</sub> Z <sub>64</sub> Z <sub>65</sub> Z <sub>66</sub> Z <sub>67</sub> Z <sub>68</sub> Z <sub>69</sub> Z <sub>70</sub> Z <sub>71</sub> Z <sub>72</sub> Z <sub>73</sub> Z <sub>74</sub> Z <sub>75</sub> Z <sub>76</sub> Z <sub>77</sub> Z <sub>78</sub> Z <sub>79</sub> Z <sub>80</sub> Z <sub>81</sub> Z <sub>82</sub> Z <sub>83</sub> Z <sub>84</sub> Z <sub>85</sub> Z <sub>86</sub> Z <sub>87</sub> Z <sub>88</sub> Z <sub>89</sub> Z <sub>90</sub> Z <sub>91</sub> Z <sub>92</sub> Z <sub>93</sub> Z <sub>94</sub> Z <sub>95</sub> Z <sub>96</sub> Z <sub>97</sub> Z <sub>98</sub> Z <sub>99</sub> Z <sub>100</sub>	917
Z <sub>1</sub> NZ <sub>2</sub> Z <sub>3</sub> Z <sub>4</sub> Z <sub>5</sub> Z <sub>6</sub> Z <sub>7</sub> Z <sub>8</sub> Z <sub>9</sub> Z <sub>10</sub>	979
TANVSSFEWTPYYWQPYALPL	213
SWTDYGYWQPYALPISGL	214
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	215
ENTYSPNWADSMYWQPYALPL	216
SVGEDHNFWTSEYWQPYALPL	217
DGYDRWRQSGERYWQPYALPL	218
FEWTPGYWQPY	219
FEWTPGYWQHY	220
FEWTPGWYQJY	221
AcFEWTPGWYQJY	222
FEWTPGWpYQJY	223
FAWTPGYWQJY	224
FEWAPGYWQJY	225
FEWVPGYWQJY	226
FEWTPGYWQJY	227
AcFEWTPGYWQJY	228
FEWTPaWYQJY	229
FEWTPSarWYQJY	230
FEWTPGYYQPY	231
FEWTPGWWQPY	232
FEWTPNYWQPY	233
FEWTPvYWQJY	234
FEWTPecGYWQJY	235
FEWTPAibYWQJY	236
FEWTSarGYWQJY	237
FEWTPGYWQPY	238
FEWTPGYWQHY	239
FEWTPGWYQJY	240

AcFEWTPGWYQJY	241
FEWTPGW-pY-QJY	242
FAWTPGYWQJY	243
FEWAPGYWQJY	244
FEWVPGYWQJY	245
FEWTPGYWQJY	246
AcFEWTPGYWQJY	247
FEWTPAWYQJY	248
FEWTPSarWYQJY	249
FEWTPGYYQPY	250
FEWTPGWWQPY	251
FEWTPNYWQPY	252
FEWTPVYWQJY	253
FEWTPecGYWQJY	254
FEWTPAibYWQJY	255
FEWTSarGYWQJY	256
FEWTPGYWQPYPALPL	257
1NapEWTPGYYQJY	258
YEWTPGYYQJY	259
FEWVPGYYQJY	260
FEWTPSYQJY	261
FEWTPNYYQJY	262
TKPR	263
RKSSK	264
RKQDK	265
NRKQDK	266
RKQDKR	267
ENRKQDKRF	268
VTKFYF	269
VTKFY	270
VTDYF	271
SHLYWQPYSVQ	671
TLVYWQPYSLQT	672
RGDYWQPYSVQS	673
VHVVWQPYSVQT	674
RLVYWQPYSVQT	675
SRVWFQPYSLQS	676
NMVYWQPYSIQT	677
SVVFWQPYSVQT	678
TFVYWQPYPALPL	679
TLVYWQPYSIQR	680
RLVYWQPYSVQR	681
SPVFWQPYSIQI	682
WIEWWQPYSVQS	683
SLIYWQPYSLQM	684
TRLYWQPYSVQR	685
RCDYWQPYSVQT	686
MRVFWQPYSVQN	687
KIVYWQPYSVQT	688
RHLYWQPYSVQR	689

ALVWWQPYSQI	690
SRVWFQPYSLQS	691
WEQPYALPLE	692
QLVWWQPYSVQR	693
DLRYWQPYSVQV	694
ELVWWQPYSLQL	695
DLVWWQPYSVQW	696
NGNYWQPYSFQV	697
ELVYWQPYSIQR	698
ELMYWQPYSVQE	699
NLLYWQPYSMQD	700
GYEWYQPYSVQR	701
SRVWYQPYSVQR	702
LSEQYQPYSVQR	703
GGGWWQPYSVQR	704
VGRWYQPYSVQR	705
VHVYWQPYSVQR	706
QARWYQPYSVQR	707
VHVYWQPYSVQT	708
RSVYWQPYSVQR	709
TRVWFQPYSVQR	710
GRIWFQPYSVQR	711
GRVWFQPYSVQR	712
ARTWYQPYSVQR	713
ARVWWQPYSVQM	714
RLMFYQPYSVQR	715
ESMWYQPYSVQR	716
HFGWWQPYSVHM	717
ARFWWQPYSVQR	718
RLVYWQ PYAPIY	719
RLVYWQ PYSYQT	720
RLVYWQ PYSLPI	721
RLVYWQ PYSVQA	722
SRVWYQ PYAKGL	723
SRVWYQ PYAQGL	724
SRVWYQ PYAMPL	725
SRVWYQ PYSVQA	726
SRVWYQ PYSLGL	727
SRVWYQ PYAREL	728
SRVWYQ PYSRQP	729
SRVWYQ PYFVQP	730
EYEWYQ PYALPL	731
IPEYWQ PYALPL	732
SRIWWQ PYALPL	733
DPLFWQ PYALPL	734
SRQWVQ PYALPL	735
IRSWWQ PYALPL	736
RGYWQ PYALPL	737
RLLWVQ PYALPL	738
EYRWFQ PYALPL	739



DAYWVQ PYALPL	740
WSGYFQ PYALPL	741
NIEFWQ PYALPL	742
TRDWVQ PYALPL	743
DSSWYQ PYALPL	744
IGNWYQ PYALPL	745
NLRWDQ PYALPL	746
LPEFWQ PYALPL	747
DSYWWQ PYALPL	748
RSQYYQ PYALPL	749
ARFWLQ PYALPL	750
NSYFWQ PYALPL	751
RFMYWQPYSVQR	752
AHLFWQPYSVQR	753
WWQPYALPL	754
YYQPYALPL	755
YFQPYALGL	756
YWYQPYALPL	757
RWWQPYATPL	758
GWYQPYALGF	759
YWYQPYALGL	760
IWYQPYAMPL	761
SNMQPYQRLS	762
TFVYWQPY AVGLPAAETACN	763
TFVYWQPY SVQMTITGKVTM	764
TFVYWQPY SSHXXVPXGFPL	765
TFVYWQPY YGNPQWAIHVRH	766
TFVYWQPY VLLELPEGAVRA	767
TFVYWQPY VDYVWPIPIAQV	768
GWYQPYVDGWR	769
RWEQPYVKDGWS	770
EWYQPYALGWAR	771
GWWQPYARGL	772
LFEQPYAKALGL	773
GWEQPYARGLAG	774
AWWQPYATPLDE	775
MWYQPYSSQPAE	776
GWTQPYSSQGEV	777
DWFQPYSIQSDE	778
PWYQPYARGFG	779
RPLYWQPYSVQV	780
TLIYWQPYSVQI	781
RFDYWQPYSQDT	782
WHQFVQPYALPL	783
EWDS VYWQPYSVQ TLLR	784
WEQN VYWQPYSVQ SFAD	785
SDV VYWQPYSVQ SLEM	786
YYDG VYWQPYSVQ VMPA	787
SDIWYQ PYALPL	788
QRIWWQ PYALPL	789

SRIWWQ PYALPL	790
RSLYWQ PYALPL	791
TIIWEQ PYALPL	792
WETWYQ PYALPL	793
SYDWEQ PYALPL	794
SRIWCQ PYALPL	795
EIMFWQ PYALPL	796
DYVWQQ PYALPL	797
MDLLVQ WYQPYALPL	798
GSKVIL WYQPYALPL	799
RQGANI WYQPYALPL	800
GGGDEP WYQPYALPL	801
SQLERT WYQPYALPL	802
ETWVRE WYQPYALPL	803
KKGSTQ WYQPYALPL	804
LQARMN WYQPYALPL	805
EPRSQK WYQPYALPL	806
VKQKWR WYQPYALPL	807
LRRHDV WYQPYALPL	808
RSTASI WYQPYALPL	809
ESKEDQ WYQPYALPL	810
EGLTMK WYQPYALPL	811
EGSREG WYQPYALPL	812
VIEWWQ PYALPL	813
VWYWEQ PYALPL	814
ASEWWQ PYALPL	815
FYEWVQ PYALPL	816
EGWVWQ PYALPL	817
WGEWLQ PYALPL	818
DYVWEQ PYALPL	819
AHTWWQ PYALPL	820
FIEWFQ PYALPL	821
WLAWEQ PYALPL	822
VMEWWQ PYALPL	823
ERMWQ PYALPL	824
NXXWXX PYALPL	825
WGNWYQ PYALPL	826
TLYWEQ PYALPL	827
VWRWEQ PYALPL	828
LLWTQ PYALPL	829
SRIWXX PYALPL	830
SDIWYQ PYALPL	831
WGYXX PYALPL	832
TSGWYQ PYALPL	833
VHPYXX PYALPL	834
EHSYFQ PYALPL	835
XXIWYQ PYALPL	836
AQLHSQ PYALPL	837
WANWFQ PYALPL	838
SRLYSQ PYALPL	839

GVTF SQ PYALPL	840
SIVWSQ PYALPL	841
SRDLVQ PYALPL	842
HWGH VYWQPYSVQ DDLG	843
SWHS VYWQPYSVQ SVPE	844
WRDS VYWQPYSVQ PESA	845
TWDA VYWQPYSVQ KWLD	846
TPPW VYWQPYSVQ SLDP	847
YWSS VYWQPYSVQ SVHS	848
YWY QPY ALGL	849
YWY QPY ALPL	850
EWI QPY ATGL	851
NWE QPY AKPL	852
AFY QPY ALPL	853
FLY QPY ALPL	854
VCK QPY LEWC	855
ETPFTWEESNAYYWQPYALPL	856
QGWL TWQDSVDMY WQPYALPL	857
FSEAGY TPENTY WQPYALPL	858
TESPGGLDWAKIY WQPYALPL	859
DGYDRWRQSGERY WQPYALPL	860
TANVSSF EWTPGY WQPYALPL	861
SVGEDHNFWTSE YWQPYALPL	862
MNDQTSEVSTFP YWQPYALPL	863
SWSEAFEQPRNL YWQPYALPL	864
QYAEPSALNDWG YWQPYALPL	865
NGDWATADWSNY YWQPYALPL	866
THDEHI YWQPYALPL	867
MLEKTYTTWTPG YWQPYALPL	868
WSDPLTRDADL YWQPYALPL	869
SDAFTTQDSQAM YWQPYALPL	870
GDDAAWR TDSL T YWQPYALPL	871
AIIRQLYRWSEM YWQPYALPL	872
ENTYSPNWADSM YWQPYALPL	873
MNDQTSEVSTFP YWQPYALPL	874
SVGEDHNFWTSE YWQPYALPL	875
QTPFTWEESNAY YWQPYALPL	876
ENPFTWQESNAY YWQPYALPL	877
VTPFTWEDSNVF YWQPYALPL	878
QIPFTWEQSNAY YWQPYALPL	879
QAPLTWQESAAY YWQPYALPL	880
EPTFTWEESKAT YWQPYALPL	881
TTTTLWEESNAY YWQPYALPL	882
ESPLTWEESAL YWQPYALPL	883
ETPLTWEESNAY YWQPYALPL	884
EATFTWAESNAY YWQPYALPL	885
EALFTWKESTAY YWQPYALPL	886
STP-TWEESNAY YWQPYALPL	887
ETPFTWEESNAY YWQPYALPL	888
KAPFTWEESQAY YWQPYALPL	889

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

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

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

Tabuľka 5: Sekvencia EPO -mimetických peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
YXCXXGPXTWXCXP	83
YXCXXGPXTWXCXP-YXCXXGPXTWXCXP	84
YXCXXGPXTWXCXP- $\Lambda$ -YXCXXGPXTWXCXP	85
YXCXXGPXTWXCXP- $\Lambda$ - ( $\epsilon$ -amine) K $\beta$ A ( $\alpha$ -amine)	86
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	87
GGDYHCRMGPLTWVCKPLGG	88
GGVYACRMGPITWVCSPLGG	89
VGNYMCHFGPITWVCRPGGG	90
GGLYLCRFGPVTWDCGYKGG	91
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG- GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	92
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG - $\Lambda$ - GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	93
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK	94
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK- GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK	95
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK- $\Lambda$ - GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK	96
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSS ( $\epsilon$ -amine) K $\beta$ A ( $\alpha$ -amine)	97
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGGSSK(- $\Lambda$ -biotin)	98
CX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> GPX <sub>3</sub> TWX <sub>4</sub> C	421
GGTYSCHGPLTWVCKPQGG	422
VGNYPMAHMGPIWVCRPGG	423
GPPHHVYACRMGPLTWIC	424
GGTYSCHFGPLTWVCKPQ	425
GGLYACHMGPMTWVCQPLRG	426
TIAQYICYMGPETWECRPSPKA	427
YSCHFGPLTWVCK	428
YCHFGPLTWVC	429
X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> GPX <sub>4</sub> TWX <sub>5</sub> X <sub>6</sub>	124
YX <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> GPX <sub>4</sub> TWX <sub>5</sub> X <sub>6</sub>	461

X,YX,X,X,X,GPX,TWX,X,X,X,X	419
X,YX,CX,X,GPX,TWX,CX,X,X	420
GGLYLCRFGPVTWDCGYKGG	1024
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	1025
GGDYHCRMGPLTWVCKPLGG	1026
VGNYMCHFGPITWVCRPGGG	1029
GGVYACRMGPITWVCSPLGG	1030
VGNYMAHMGPIWVCRPGG	1035
GGTYSCHFGPLTWVCKPQ	1036
GGLYACHMGPMWVCPQLRG	1037
TIAQYICYMGPETWECRPSKA	1038
YSCHFGPLTWVCK	1039
YCHFGPLTWVC	1040
SCHFGPLTWVCK	1041
(AX,)X,X,X,GPX,TWX,X,	1042



Tabuľka 6: Sekvencia TPO - mimetických peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
IEGPTLRQWLAARA	13
IEGPTLRQWLAAKA	24
IEGPTLRQWLAARA	25
IEGPTLRQWLAARA- $\Lambda$ -IEGPTLRQWLAARA	26
IEGPTLRQWLAAKA- $\Lambda$ -IEGPTLRQWLAAKA	27
IEGPTLRQCLAARA- $\Lambda$ -IEGPTLRQCLAARA	28
IEGPTLRQWLAARA- $\Lambda$ -K(BrAc)- $\Lambda$ -IEGPTLRQWLAARA	29
IEGPTLRQWLAARA- $\Lambda$ -K(PEG)- $\Lambda$ -IEGPTLRQWLAARA	30
IEGPTLRQCLAARA- $\Lambda$ -IEGPTLRQWLAARA	31
IEGPTLRQCLAARA- $\Lambda$ -IEGPTLRQWLAARA	31
IEGPTLRQWLAARA- $\Lambda$ -IEGPTLRQCLAARA	32
IEGPTLRQWLAARA- $\Lambda$ -IEGPTLRQCLAARA	32
VRDQIXXXL	33
TLREWL	34
GRVRDQVAGW	35
GRVKDQIAQL	36
GVRDQVSWAL	37
ESVREQVMKY	38
SVRSQISASL	39
GVRETVYRHM	40
GVREVVMHML	41
GRVRDQIWAAL	42
AGVRDQILWL	43
GRVRDQIMLSL	44
GRVRDQI(X) <sub>2</sub> L	45
CTLRQWLQGC	46
CTLQEFLEGC	47
CTRTEWLHGC	48
CTLREWLHGGFC	49
CTLREWVFAGLC	50
CTLRQWLILLGMC	51
CTLAÉFLASGVEQC	52
CSLQEFLSHGGYVC	53
CTLREFLDPTTAVC	54
CTLKEWLVSHEVWC	55
CTLREWL(X) <sub>2</sub> C	56-60
REGPTLRQWM	61
EGPTLRQWLA	62
ERGPFWAKAC	63
REGPRCVMWM	64
CGTEGPTLSTWLDC	65

CEODGPTLLEWLKC	66
CELVGPSLMSWLTC	67
CLTGPFVTQWLYEC	68
CRAGPTLLEWLTLC	69
CADGPTLREWISFC	70
C(X) <sub>1</sub> EGPTLREWL(X) <sub>2</sub> C	71-74
GGCTLREWLHGGFCGG	75
GCCADGPTLREWISFCGG	76
GNADGPTLRQWLEGRRPKN	77
LAIEGPTLRQWLHGNGRDT	78
HGRVGPTLREWKTQVATKK	79
TIKGPTLRQWLKSREHTS	80
ISDGPTLKEWLSVTRGAS	81
SIEGPTLREWLTSTRTPHS	82

Tabuľka 7: Sekvencia G-CSF mimetických peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
EEDCK	99
EEDCK	99
 EEDCK	99
EED $\sigma$ K	100
EED $\sigma$ K	100
 EED $\sigma$ K	100
pGluED $\sigma$ K	101
pGluED $\sigma$ K	101
 pGluED $\sigma$ K	101
PicSD $\sigma$ K	102
PicSD $\sigma$ K	102
 PicSD $\sigma$ K	102
EEDCK-A-EEDCK	103
EEDXK-A-EEDXK	104

Tabuľka 8: Sekvencia TNF-antagonistických peptidov

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

Tabuľka 9: Sekvencia integrín väzobných peptidov

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

Tabuľka 10: Sekvencia selektín antagonistických peptidov

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

Tabuľka 11: Sekvencia antipatogénnych peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
GFFALIPKIISSPLFKTLLSAVGSALSSSSGGQQ	503
GFFALIPKIISSPLFKTLLSAVGSALSSSSGGQE	504
GFFALIPKIISSPLFKTLLSAV	505
GFFALIPKIISSPLFKTLLSAV	506
KGFFALIPKIISSPLFKTLLSAV	507
KKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAV	508
KKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAV	509
GFFALIPKIIIS	510
GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ	511
GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ	512
GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ	513
GIGAVLKVLTTGLPALISWIKR	514
AVLKVLTTGLPALISWIKR	515
KLLLLKLLLL	516
KLLKLLKLLK	517
KLLKLLKLLK	518
KKLLKLLKLLK	519
KLLKLLKLLK	520
KLLKLLKLLK	521
KLLK	522
KLLKLLK	523
KLLKLLKLLK	524
KLLKLLKLLK	525
KLLKLLKLLK	526
KAAAKAAAKAAK	527
KVVVKVVVKVVK	528
KVVVKVKVVKV	529
KVVVKVKVVKV	530
KVVVKVKVVKV	531
KLILKL	532
KVLHLL	533
LKLALL	534
KPLHLL	535
KLILKLV	536
KVFHLLHL	537
HKFRILKL	538
KPFHILHL	539
KIIKIKIKIK	540
KIIKIKIKIK	541
KIIKIKIKIK	542
KIPKIKIKIPK	543
KIPKIKIKIVK	544
RIIRIRIRIR	545
RIIRIRIRIR	546
RIIRIRIRIR	547
RIVIRIRIRIR	548

RIIVRIIRLRIIR	549
RIGIRLVRRIIR	550
KIVIRIRIRLIR	551
RIAVKWRLRFIK	552
KIGWKLVRRIIR	553
KKIGWLIIRVRR	554
RIVIRIRIRLIRIR	555
RIIVRIIRLRIIRVR	556
RIGIRLVRRIIRRV	557
KIVIRIRARLIRIRIR	558
RIIVKIRLRIIKKIRL	559
KIGIKARVRIIRVKII	560
RIIVHIRLRIIHHIRL	561
HIGIKAHVRIIRVHII	562
RIYVKIHLRYIKKIRL	563
KIGHKARVHIIRYKII	564
RIYVKPHPRYIKKIRL	565
KPGHKARPHIIRYKII	566
KIVIRIRIRLIRIRIRKIV	567
RIIVKIRLRIIKKIRLIKK	568
KIGWKLVRRIIRVKIGRLR	569
KIVIRIRIRLIRIRIRKIVKVKRIR	570
RFAVKIRLRIIKKIRLIKKIRKRVIK	571
KAGWKLVRRIIRVKIGRLRKIGWKKRVRIK	572
RIYVKPHPRYIKKIRL	573
KPGHKARPHIIRYKII	574
KIVIRIRIRLIRIRIRKIV	575
RIIVKIRLRIIKKIRLIKK	576
RIYVSKISYIKKIRL	577
KIVIFTRIRLTSIRIRSIIV	578
KPIHKARPTIIRYKMI	579
cyclicCKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC	580
CKKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC	581
CKKKGFFALIPKIISSPLFKTLLSAVC	582
CyclicCRIVIRIRIRLIRIRIC	583
CyclicCKPGHKARPHIIRYKIIC	584
CyclicCRFAVKIRLRIIKKIRLIKKIRKRVIKC	585
KLLLKLLL KLLKC	586
KLLLKLLLKLLK	587
KLLLKLLKLLKLLKC	588
KLLLKLLLKLLK	589



Tabuľka 12: Sekvencia VIP mimetických peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
HSDAVFYDNYTR LRKQMAVKKYLN SILN	590
Nie HSDAVFYDNYTR LRKQMAVKKYLN SILN	591
X, X, X, X,	592
X, S X, LN	593
NH CH CO KKYX5 NH CH CO X6 (CH2)m Z (CH2)n	594
KKYL	595
NSILN	596
KKYL	597
KKYA	598
AVKKYL	599
NSILN	600
KKYV	601
SILauN	602
KKYLNie	603
NSYLN	604
NSIYN	605
KKYLPPNSILN	606
LauKKYL	607
CapKKYL	608
KYL	NR
KKYNie	609
VKKYL	610
LNSILN	611
YLNSILN	612
KKYLN	613
KKYLN S	614
KKYLN S I	615
KKYLN S I L	616
KKYL	617
KKYDA	618
AVKKYL	619
NSILN	620
KKYV	621
SILauN	622
NSYLN	623
NSIYN	624
KKYLNie	625
KKYLPPNSILN	626
KKYL	627
KKYDA	628 -
AVKKYL	629
NSILN	630
KKYV	631
SILauN	632

LauKKYL	633
CapKKYL	634
KYL	NR
KYL	NR
KKYNie	635
VKKYL	636
LNSILN	637
YLNSILN	638
KKYLNie	639
KKYLN	640
KKYLNS	641
KKYLNSI	642
KKYLNSIL	643
KKKYLD	644
cyclicCKKYLC	645
CKKYLK	646
   S-CH <sub>2</sub> -CO	
KKYA	647
WWTDTGLW	648
WWTDDGLW	649
WWDTRGLWWTI	650
FWGNDGIWLESG	651
DWDQFGLWRGAA	652
RWDDNGLWVVVL	653
SGMWSHYGIWMG	654
GGRWDQAGLWVA	655
KLWSEQGIWMGE	656
CWSMHGLWLC	657
GCWDNTGIWVPC	658
DWDTRGLWVY	659
SLWDENGAWI	660
KWDDRGLWMH	661
QAWNERGLWT	662
QWDTRGLWVA	663
WNVHGIWQE	664
SWDTRGLWVE	665
DWDTRGLWVA	666
SWGRDGLWIE	667
EWTDNGLWAL	668
SWDEKGLWSA	669
SWDSSGLWMD	670

Tabuľka 13: Sekvencia Mdm/hdm antagonistických peptidov

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

Tabuľka 14: Sekvencia kalmodulín antagonistických peptidov

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

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

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
SGSGVLKRPLPILPVTR	272
RWLSSRPLPPLPLPPT	273
GSGSYDTLALPSLPLHPMSS	274
GSGSYDTRALPSLPLHPMSS	275
GSGSSGVTMYPKLPPHWSMA	276
GSGSSGVRMYPKLPPHWSMA	277
GSGSSSMRMVPTIPGSAKHG	278
RNR	NR
QT	NR
RQK	NR
NRQ	NR
RQK	NR
RNRQKT	436
RNRQ	437
RNRQK	438
NRQKT	439
RQKT	440

Tabuľka 16: Sekvencia SH3 antagonistických peptidov

Sekvencia/štruktúra	SEQ ID NO:
RPLPPLP	282
RELPPLP	283
SPLPPLP	284
GPLPPLP	285
RPLPIPP	286
RPLPIPP	287
RRLPPTP	288
RQLPPTP	289
RPLPSRP	290
RPLPTRP	291
SRLPPLP	292
RALPSPP	293
RRLPRTP	294
RPVPPIT	295
ILAPPVP	296
RPLPMLP	297
RPLPILP	298
RPLPSLP	299
RPLPSLP	300
RPLPMIP	301
RPLPLIP	302
RPLPPTP	303
RSLPPLP	304
RPQPPPP	305
RQLPIPP	306
XXXRPLPPLXP	307
XXXRPLPIPXX	308
XXXRPLPPLPXX	309
RXXRPLPPLXP	310
RXXRPLPPLPPP	311
PPYPPPPPIPXX	312
PPYPPPPVPXX	313
LXXRPLPX $\Psi$ P	314
$\Psi$ XXRPLPXLP	315
PPX $\Theta$ XPPP $\Psi$ P	316
+PP $\Psi$ PXKPxWL	317
RPX $\Psi$ P $\Psi$ R+SXP	318
PPVPPRPXXTL	319
$\Psi$ P $\Psi$ LP $\Psi$ K	320
+ $\Theta$ DXPLPXLP	321

Tabuľka 17: Sekvencia somatostatín - a kortistatín -  
mimetických peptidov

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

Tabuľka 18: Sekvencia UKR antagonistických peptidov

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

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

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



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

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

Tabuľka 20: Ďalšie príklady farmakologicky aktívnych peptidov

Sekvenca/štruktúra	SEQ ID NO:	Aktivita
VEPNCDIHVMWEWECFERL	1027	VEGF-antagonista
GERWCFDGPLTWVCGEES	318	VEGF-antagonista
RGWVEICVADDNGMCVTEAQ	1085	VEGF-antagonista
GWDECDVARMWEWECFAGV	1086	VEGF-antagonista
GERWCFDGPRAWVCGWEI	501	VEGF-antagonista
EELWCFDGPRAWVCGYVK	502	VEGF-antagonista
RGWVEICAADDYGRCLTEAQ	1031	VEGF-antagonista
RGWVEICESDVWGRCL	1087	VEGF-antagonista
RGWVEICESDVWGRCL	1088	VEGF-antagonista
GGNECDIARMWEWECFERL	1089	VEGF-antagonista
RGWVEICAADDYGRCL	1090	VEGF-antagonista
CTTHWGFTLC	1028	MMP inhibitor
CLRSGXGC	1091	MMP inhibitor
CXXHWGFXXC	1092	MMP inhibitor
CXPXC	1093	MMP inhibitor
CRRHWGFEEC	1094	MMP inhibitor
STTHWGFTLS	1095	MMP inhibitor
CSLHWGFWWC	1096	CTLA4-mimetickej
GFVCSGIFAVGVGRC	125	CTLA4-mimetickej
APGVRLGCAVLGRYC	126	CTLA4-mimetickej
LLGRMK	105	Antiviráľ (HBV)
ICVVQDWGHHRCTAGHMANLTSHASAI	127	C3b antagonista
ICVVQDWGHHRCT	128	C3b antagonista
CVVQDWGHHAC	129	C3b antagonista
STGGFDDVYDWARGVSSALTTTLVATR	185	Vinculin väzobný
STGGFDDVYDWARRVSSALTTTLVATR	186	
SRGVNFSEWLYDMSAAMKEASNVFPSRRSR	187	
SSQNWDMEAGVEDLTAAMLGLLSTIHSSSR	188	
SSPSLYTQFLVNYESAATRIQDLLIASRPSR	189	
SSTGWVDLLGALQRAADATRTSIPPSLQNSR	190	
DVYTKKELIECARRVSEK	191	
EKGSYYPGSGIAQFHIDYNNVS	192	C4BP väzobný
SGIAQFHIDYNNVSSAEGWHVN	193	
LVTVEKGSYYPGSGIAQFHIDYNNVSSAEGWHVN	194	
SGIAQFHIDYNNVS	195	
LLGRMK	279	
ALLGRMKG	280	anti-HBV
LDPAFR	281	anti-HBV
CXXRGDC	322	Inhibícia zrážania krvných doštičiek
RPLPLP	323	Src antagonista
PPVPPR	324	Src antagonista
XFXDXWXXLXX	325	Protirakovinný (zvlášť pre

		sarcom. )	
KACRRLFGPVDSEQLSRDCD	326	p16-mimetický	
RERWNDFVFTETPLEGDFAW	327	p16-mimetický	
KRRQTSMTDFYHSKRRLIFS	328	p16-mimetický	
TSMTDFYHSKRRLIFSKRKP	329	p16-mimetický	
RRLIF	330	p16-mimetický	
KRRQTSATDFYHSKRRLIFSRQIKIWFQNRMMKWKK	331	p16-mimetický	
KRRLIFSKRQIKIWFQNRMMKWKK	332	p16-mimetický	
Asn Gln Gly Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe Val Met Thr Ala Ala Ser Cys Phe Gln	498	CAP37 mimetický/LPS. vázobný	
Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe Val Met Thr Ala Ala Ser Cys	499	mimetický/LPS vázobný	CA váz
Gly Thr Arg Cys Gln Val Ala Gly Trp Gly Ser Gln Arg Ser Gly Gly Arg Leu Ser Arg Phe Pro Arg Phe Val Asn Val	500	CAP37 mi vázobný	
WHWRHRIPLQLAAGR	1097	parbohydrát (GD1 alfa) mimetický	
LKTPRV	1098	β2GPI Ab vázobný	
NLTKTPRV	1099		
NLTKTPRVGGC	1100		
KDKATF	1101		
KDKATFGCHD	1102		
KDKATFGCHDGC	1103		
TLRVYK	1104		
ATLRVYKGG	1105		
CATLRVYKGG	1106		
INLKALAALAKKIL	1107		
GWT	NR	Prenášající cez membránu	
GWTLNSAGYLLG	1108		
GWTLNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL	1109		

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

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

#### Nosiče:

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

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

spojenie s N-koncom je preferované.

Ako bolo poznamenané skôr, Fc varianty sú vhodnými nosičmi v rámci tohto vynálezu. Natívne Fc môžu byť extenzívne modifikované tak, aby tvorili alternatívny Fc v súlade s týmto vynálezom a zaistovali väzbu na obranné receptory, vid'. napr. WO 97/34631 a WO 96/32478. U týchto alternatív môže byť vybraté jedno alebo viacej miest natívneho Fc, ktoré poskytujú štrukturálne vlastnosti alebo funkčnú aktivitu, ktorá nie je vyžadovaná fúznou molekulou tohto vynálezu. Je možné vybrať táto miesta napr. substitúciou alebo vybratím zvyškov, vnesením zvyškov do tohto miesta alebo skrátením časti obsahujúcej miesto. Vnesené alebo nahradené zvyšky môžu byť tiež zmenené aminokyseliny, ako napr. peptidomimetické či D-aminokyseliny. Alternatívne Fc môžu byť vhodné z veľa dôvodov, z ktorých niekoľko je popísané nižšie. Príklady alternatívnych Fc zahŕňujú molekuly a sekvencie v ktorých :

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

2. Natívna Fc je modifikovaná tak, aby vytvorila formy

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

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

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

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

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

7. Miesta ADCC sú vybraté. Miesta ADCC sú v odbore známe, vid' napr. Molec. Immunol. 29 (5): 633-9 (1992) v súvislosti s ADCC miestami v IgG1. Také tieto miesta nie sú

potrebné pre fúzne molekuly predkladaného vynálezu a môžu byť teda vybraté.

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

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

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

Ako je poznamenané vyššie, pre F<sup>1</sup> a F<sup>2</sup> je tiež možné použiť polymérové nosiče. Rôzne chemické nosiče, vhodné k naviazaniu sú teraz dostupné (viď. napr. Patent Cooperation



Treaty ("PCT") , International Publication No. WO 96/11953, meno: "N-Terminally Chemically Modified Protein Compositions and Methods", týmto tu plne zahrnutá odkazom). Táto PCT publikácia objavuje medzi inými selektívnymi pripojeniami vo vode rozpustných polymérov na N-koniec proteínov.

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

Vhodná stratégia PEGylácie syntetických peptidov sa skladá z kombinácie prípravy konjugovaných väzieb v roztoku, peptidov a PEGa, z ktorých každý nesie špeciálnu funkčnosť, ktorá je vzájomne reaktívna jedna k druhej. Peptidy môžu byť jednoducho pripravené pomocou konvenčnej syntézy na pevnej fáze (viď. napr. obrázok 5 a 6 a sprievodný text). Peptidy sú "preaktivované" na správnych funkčných skupinách na špecifických miestach. Prekurzory sú purifikované a plne charakterizované pred reakciou s PEGom. Ligácia peptidu s PEGom prebieha väčšinou vo vodnej fáze a môže byť ľahko monitorovaná pomocou analytické HPLC na reverznej fáze. PEGylované peptidy môžu byť ľahko purifikované preparatívnou HPLC a charakterizované pomocou analytickej HPLC, aminokyselinovou analýzou a hmotovou spektrometriou s laserovou desorpciou.

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

#### Linkery ("spojovače").

Akákolvek "spojovacia" skupina je možná. Keď je prítomná, nie je jej chemická štruktúra kritická, pretože slúži primárne ako spacer. Linker je väčšinou tvorený aminokyselinami, spojenými peptidovou väzbou. V uprednostňovanom stelesnení vynálezu bude linker tvorený jednou až 20 aminokyselinami spojenými peptidovou väzbou, kde aminokyseliny budú vybrané z 20 prírodne sa vyskytujúcich aminokyselín. Niektoré z týchto aminokyselín môžu byť glykozylované, ako je známe znalým odbore. Viacej preferovaný bude prípad, kedy prvá až 20 aminokyselina bude vybratá z nasledujúcej skupiny: glycín, alanín, prolín, asparagín, glutamín a lyzín. Najzvyčajnejší bude prípad, kedy bude linker tvorený tak, že bude väčšina aminokyselín sféricky neutrálnych ako sú napr. glycín a alanín. Najužívanejšie linkery sú teda polyglycíny (zvlášť  $(\text{Gly})_4$ ,

(Gly)<sub>5</sub>, poly(Gly-Ala)) a polyalaníny. Ďalšie špecifické linkery sú:

(Gly)<sub>3</sub>Lys(Gly)<sub>4</sub> (SEQ ID NO:333)

(Gly)<sub>3</sub>AsnGlySer(Gly)<sub>2</sub> (SEQ ID NO:334);

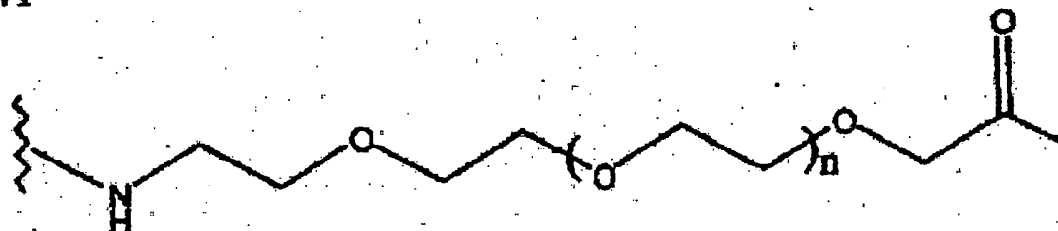
(Gly)<sub>3</sub>Cys(Gly)<sub>4</sub> (SEQ ID NO:335); a

GlyProAsnGlyGly<sub>2</sub> (SEQ ID NO:336).

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

Je možné tiež užívať nepeptidové linkery. Napríklad alkylové linkery, ako je  $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_S-\text{C}(\text{O})-$ , kde S môže nadobudnúť hodnotu S = 2 až 20. Tieto alkylové linkery môžu byť ďalej substituované akoukoľvek skupinou, ktorá by nepôsobila sterické zábrany, môže to byť napríklad nižší alkyl (to znamená C<sub>1</sub> až C<sub>6</sub>), halogén (napríklad Cl, Br), CN, NH<sub>2</sub>, fenyl, a tak ďalej. Príkladom nepeptidového linkera je PEG linker,

VI



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

rovnakým spôsobom, aký bol popísaný vyššie.

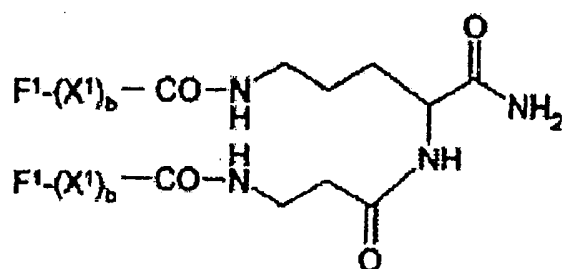
### Deriváty.

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

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

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

VII



3.

4. Jedna alebo viacej peptidylových spojení (väzieb) [-C(O)NR-] je nahradená nepeptidovým spojením. Príklady nepeptidových spojení sú -CH<sub>2</sub>-karbamát [-CH<sub>2</sub>-OC(O)NR-], fosfát, -CH<sub>2</sub>-sulfoamid [-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>NR-], močovina [-NHC(O)NH-], -CH<sub>2</sub>-sekundárny amín a alkylované peptidy [C(O)NR<sup>6</sup>-kde R<sup>6</sup> je nižší alkyl].

5. N-koniec je derivatizovaný. Typicky môže byť N-koniec acylovaný alebo modifikovaný substitúciou amínom. Príklady N-koncových derivatizovaných skupín zahŕňujú -NRR<sup>1</sup> (iné ako -NH<sub>2</sub>), -NRC(O)R<sup>1</sup>, NRC(O)OR<sup>1</sup>, -NRS(O)<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -NHC(O)NHR<sup>1</sup>, sukcimid alebo benzyloxikarbonyl-NH-(CBZ-NH-), kde každý z R a R<sup>1</sup> sú nezávislé vodíky alebo nižšie alkyly a kde fenylový kruh môže byť nahradený jedným až tromi substituentmi vybranými zo skupiny obsahujúcej C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyly, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, chloro a bromo.

6. Voľný C-koniec je derivatizovaný. Typicky je C-koniec esterifikovaný alebo amidovaný. Je možné napr. použiť metódu, známu v odbore, pridať (NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> k látkam tohto vynálezu majúcu na C-konci SEQ ID NO: 504 až 508. Rovnako tak možno použiť postupy popísané v literatúre, ktoré umožnia pridanie -NH<sub>2</sub> k zlúčeninám podľa vynálezu, ktoré majú potom sekvencie SEQ ID NO: 924 až 955, 963 až 972, 1005 až 1013 alebo 1018 až 10213 na C-konci. Napríklad skupina C-koncových derivátov obsahuje napríklad -C(O)R<sup>2</sup>, kde R<sup>2</sup> je nižšiu alkoxy alebo -N R<sup>3</sup> R<sup>4</sup>, kde R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> sú nezávisle na sebe vodík, alebo C<sub>1</sub> až C<sub>4</sub> alkyl, vo výhodnom prevedení C<sub>1</sub> až C<sub>4</sub> alkyl.

7. Disulfidová väzba je nahradená inou, vo výhodnom usporiadaní, viacej stabilnou skupinou umožňujúcou zosíťovanie spojenia (napríklad alkylénom). Pre ďalšie

podrobnosti sa možno pozrieť do Bhatnagar a ďalší, . (1996), J.Med.Chem.39:3814-9; Alberts a ďalší.(1993) Thirteenth Am.Pep.Symp., 357-9.

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

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

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

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

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

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

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

Tvorba derivátov pomocou bifunkčných činidiel je ďalším nástrojom pre tvorbu zosieťovaných peptidov alebo ich funkčných derivátov na vo vode nerozpustné nosičovej matici alebo na iných makromolekulárnych nosičoch. Bežne používané činidlá pre zosieťovanie zahŕňujú napríklad 1,1-bis(diazoacetyl)-2-fenyletán, glutaraldehyd, N-hydroxysukcinimid estery, napríklad estery s 4-azidosalicilovou kyselinou, homobifunkčné imidoestery, vrátane disukcinimidyl esterov, ako je 3,3'-ditiobis(sukcinimidylpropionát) a bifunkčné maleinimidy, ako je N-maleinimido-1,8-oktán. Derivatizačné činidlá ako je metyl-3-[(p-azidofenyl)ditio]propioimidát vytvárajú fotoaktivovateľné intermediáty, ktoré sú za prítomnosti svetla schopné tvoriť zosietenie. Rovnako tak sa uplatňujú

pre imobilizáciu proteínov reaktívne, vo vode nerozpustné matrice, ako sú bromikyánom aktivované uhľovodíky a reaktívne substráty popísané v US patentu č.3 969 287; 3691 016; 4 195 128; 4 247 642; 4 229 537 ; a 4 330 440.

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

Ďalšími možnými modifikáciami sú hydroxylácia prolínu a lyzínu, fosforylácia hydroxylových skupín serylových a treonylových zvyškov, oxidácia atómu síry v Cys, metylácia alfa-amino skupín lyzínu, arginínu a histidínových



postranných reťazcov. Creighton, Proteins: Structure nad Molecule Properties (W.H. Freeman and Co., San Francisco), strana 79 až 86 (1983).

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

### Spôsob prípravy

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

Vynález ďalej zahrnuje vektor schopný expresie peptidov vo vhodnom hostiteľovi. Vektor obsahuje DNA molekulu, ktorá kóduje peptid vo vhodnom spojení s odpovedajúcimi expresnými

kontrolnými sekvenciami. Spôsoby, ktoré umožňujú efektívne operatívne spojenie, buď pred alebo po inzercii DNA molekuly do vektora, sú tiež obecné známe. Expresné kontrolné sekvencie zahŕňujú promótor, aktivátor, operátor, zosilňovač, ribozomálne väzná miesta, štartovacie signály, stop signály, signály pre pripojenie čiapočky, signály pre polyadenyláciu a ďalšie signály umožňujúce kontrolu transkripcie alebo translácie.

Výsledné vektory obsahujúce požadovanú molekulu DNA sa užívajú k transformácii vhodného hostiteľa. Transformácia sa prevádza opäť bežnými postupmi, ktoré sú známe odborníkom v danom odbore.

Pre účely predkladaného vynálezu možno užiť veľké množstvo hostiteľských buniek. Výber týchto hostiteľských buniek je závislý od veľkého počtu faktorov, ktoré boli vo vynáleze uvedené. Tieto zahŕňujú napríklad kompatibilitu s vybraným expresným vektorom, toxicitu peptidov kódovaných molekulou DNA, rýchlosť transformácie, ľahkosť získania peptidov, charakteristiky expresie, bio-bezpečnosť a peňažné náklady. Rovnováha medzi všetkými týmito faktormi vyústia v záver, že nie všetky hostiteľské organizmy sú rovnako vhodné pre expresiu požadovanej sekvencie DNA. V rámci týchto obecných požiadaviek vhodné hostiteľské organizmy zahŕňujú mikrobiálnych hostiteľov vrátane baktérií (*E.coli* sp.), kvasiniek (ako sú *Saccharomyces* sp.) a ďalších buniek húb, hmyzu, rastlinných, cicavčích (vrátane ľudských buniek) a ďalších hostiteľských organizmov, tak ako sú známe odborníkom v danom odbore.

V ďalšom kroku sú transformované hostiteľské bunky pestované a čistené. Hostiteľské bunky môžu byť kultivované za známych kultivačných podmienok, za ktorých sa exprimujú

požadované zlúčeniny. Podmienky kultivácie sú známe odborníkom v danom odbore. Nakoniec sa peptidy purifikujú z kultúr opäť postupmi, ktoré sú známe odborníkom v danom odbore.

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

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

#### **Užitie zlúčenín**

Obecne: Zlúčeniny podľa vynálezu majú farmakologickú aktivitu vychádzajúcu z ich schopnosti viazať určité proteíny, ako sú ich antagonisti, mimetické analógy alebo antagonisti natívnych ligandov týchto proteínov podľa vynálezu. Využitie špecifických zlúčenín je znázornené v tabuľke 2. Aktivita týchto zlúčenín sa merala postupmi obecnými známymi odborníkom daného odboru. Pre meranie aktivity TPO-

mimetických a EPO mimetických zlúčenín sa vytvoril *in vivo* postup, ktorý je popísaný v kapitole príklady.

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

#### Terapeutické užitie EPO-mimetických zlúčenín.

EPO-mimetické zlúčeniny podľa vynálezu sa užívajú k liečbe poškodení charakterizovaných nízkou hladinou červených krviniek. Súčasťou vynálezu je postup, ktorým sa dá ovplyvniť endogénna aktivita EPO receptora u cicavcov, vo výhodných prevedeniach je popísaný postup zvýšenia aktivity EPO receptora. Obecne, všetky poruchy liečiteľné erythropoietínom, ako je anémia, možno liečiť tiež EPO-mimetickými zlúčeninami podľa vynálezu. Tieto prípravky sú podávané spôsobom a v

dávkach odpovedajúcich charakteru a závažnosti ochorenia a môžu byť upresnené odborníkmi v danom odbore. Vo výhodnom prevedení sa administrácia prevádza injekčne, a to buď subkutánne, intramuskulárne alebo intravenózne.

#### Terapeutické užitie TPO-mimetických zlúčenín.

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

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

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

Trombocytopénia (nedostatok krvných doštičiek) môže byť spôsobená rôznymi poruchami, vrátane chemoterapie a ďalších terapií s rôznymi liečivami, radiačnou terapiou chirurgickými zákrokmi, náhodnou stratou krvi a ďalšími možnými príčinami. Príkladom ochorenia, ktoré zahŕňa trombocytopéniu a môže byť tak liečené podľa vynálezu je : aplastická anémia, idiopatická trombocytopénia, metastatické tumory rezultujúce v trombocytopénii, systémová lupienka, splenomegália, Franconiho syndróm, deficiencia vitamínu B12, deficiencia

kyseliny listové, anomália May-Hegglinova, WiskottAldrichov syndróm a paroxysmálna nokturálna hemoglobiúria. Tiež bol liečený AIDS, ktorý mal za následok trombocytopéniu (napr. AZT). Prípravky boli použité tiež k liečbe porúch hojenia zranení, kedy sa využívalo pozitívneho efektu zvýšenia počtu krvných doštičiek.

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

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

TPO-mimetické zlúčeniny podľa vynálezu možno použiť v akékoľvek situácii, vo ktorej sa požaduje tvorba krvných doštičiek, alebo ich prekurzorových buniek, alebo kde sa predpokladá stimulácia c-Mpl receptora. To je napríklad v prípade, kedy zlúčeniny podľa vynálezu sa použijú k liečeniu chorôb u cicavcov, kde sa predpokladá potreba zvýšenia počtu krvných doštičiek, megakaryocytov a aj v ďalších podobných prípadoch. Tieto prípady sú podrobne popísané v nasledujúcej literatúre: W095/26746; W095/21919; W095/18858; W095/21920.

TPO-mimetické zlúčeniny podľa vynálezu možno tiež využiť

k predĺženiu životnosti či životaschopnosti krvných doštičiek alebo megakaryocytov a príbuzných buniek. Podľa vynálezu možno použiť účinné množstvo jednej, alebo viacej zlúčenín vo zmesi s danými bunkami.

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

užitie ďalších zlúčenín v liečivých kompozíciách. Zlepšenie zdravotného stavu liečeného pacienta možno potom monitorovať pomocou zavedených konvenčných postupov.

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

## **Farmaceutické kompozície**

### Obecný úvod.

Predložený vynález zahrnuje tiež spôsoby použitia farmaceutických kompozícií obsahujúcich zlúčeniny podľa vynálezu. Tieto zlúčeniny môžu byť vo forme pripravené k injekčnému podávaniu, perorálnemu podaniu, pľúcnej aplikácii, nazálnemu podaniu, transdermálnemu alebo aj pre ďalšie formy administrácie. Obecne, vynález zahrnuje farmaceutické kompozície obsahujúce účinné množstvo zlúčeniny podľa vynálezu dohromady s farmaceuticky prijateľnými riedidlami, konzervačnými činidlami, rozpúšťadlami, emulgátormi, adjuvans a alebo nosičmi. Takéto kompozície zahrnujú riediace zložky na báze rôznych pufrův (napríklad Tris-Hcl, acetátový pufr, fosfátový pufr), o určitom pH a iónovej sile, aditíva ako detergenty a solubilizačné činidlá (napríklad Tween80, Polysorbát 80), antioxidanty (napríklad kyselinu askorbovú, metadisiričitan sodný), konzervačné činidlá, ako sú napr. Thimersol, benzylalkohol a plnivá, ako sú napríklad laktóza a manitol; ďalej môže byť účinná zložka inkorporovaná do častíc



polymérnej zlúčeniny, ako je polylaktát, kyselina polyglykolová, a tak ďalej, alebo do lipozómov. Možno tiež použiť kyselinu hyalurónovú, ktorá má vplyv na predĺženie cirkulácie kompozície v krvnom obehu. Tieto zlúčeniny môžu ovplyvňovať fyzikálne vlastnosti, stabilitu, rýchlosť uvoľňovania *in vivo* a rýchlosť *in vivo* vylučovania proteínov kompozícií obličkami. Pre podrobnosti sa možno pozeráť do Remingtons Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton PA 18042) strany 1435-1712, kedy tento zdroj je tu uvedený ako referencie. Kompozície môžu byť pripravené vo forme kvapaliny, alebo môžu byť vo forme suchého prášku, napríklad lyofilizátu. Vynález zahrnuje kompozície aj vo forme implantátov uvoľňujúcich danú látku v transdermálnej formulácii.

#### Formy pre orálne podávanie.

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

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

a) inhibíciu proteolýzy a

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

Pre orálne podávanie možno využiť ďalej zlúčeniny vo forme solí modifikovaných alifatických aminokyselín, ako je N-(8-(hydroxybenzoyl)amino)kaprylát sodný (SNAC), ktoré slúžia ako nosič pre zvýšenie kapacity absorpcie danej zlúčeniny. Klinické využitie zlúčenín heparínu pomocou SNAC bola demonštrovaná vo Fáze II pokusu vedeného Emisphere

Technologies (viď US patent č. 5 792 451; "Oral drug delivery composition and methods").

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

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

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

V liečivu vhodnom k administrácii zlúčeniny v pevnej forme môžu byť ďalej dezintegranty. Materiály používané ako dezintegranty obsahujú, ale neobmedzujú sa iba na ne, napríklad komerčný dezintegrant založený na škrobe, Explotab. Ďalej sa užívajú Amberlit, karboxymetylcelulóza sodná, ultramylopektín, alginát sodný, želatína, pomarančová kôra, kyslá karboxymetylcelulóza, prirodzené huby a bentonit. Ďalšími formami dezintegrantov sú nerozpustné kationové meničové živice. Ako dezintegranty a väzobné činidlá sa

užívajú práškové gummy. Do tejto skupiny možno zahrnúť práškové gummy ako agar, Karaya alebo glejovinu. Ako dezintegrant sa ďalej používa aj kyselina algínová a jej sodné soli.

Väzobné činidlá sa používajú k uľahčeniu udržaní terapeutické zlúčeniny vo forme tabliet. Medzi tieto činidlá, ktoré sa používajú patria: akácie, glejovina, škrob a želatína. Iné tieto činidlá obsahujú metylcelulózu (MC), etylcelulózu (EC) a karboxymetylcelulózu (CMC). K granulácii terapeutík z alkoholických roztokov sa užíva polyvinylpyrolidón (PVP) a hydroxypropylmetylcelulóza (HPMC).

V terapeutickéj kompozícii môžu byť aj antifrikčné činidlá, ktoré zabraňujú zlepovanie počas tvorby kompozície.

V terapeutickéj kompozícii môžu byť aj lubrikačné činidlá, ktoré tvoria vrstvu medzi terapeutikom a lisovacou formou, medzi tieto činidlá patria, ale neobmedzuje sa tento výber iba na ne: stearová kyselina, jej horečnaté a vápenaté soli, polytetrafluoroetylén (PTFE), kvapalný parafín, rastlinné oleje a vosky. Ďalej sa používajú aj rozpustné lubrikanty, sú to napríklad laurylsulfát, laurylsulfát horečnatý, polyetylénglykol o rôznych molekulových hmotnostiach, Carbowax 4000 a 6000.

Ďalej sa pridávajú činidlá zlepšujúce prietokové vlastnosti lieku počas jeho tvorby a k uľahčeniu vzniku nového usporiadania počas lisovania. Do týchto činidiel patria škrob, mastenec, pyrogénny oxid kremičitý a hydratovaný silikoaluminát.

K uľahčeniu disociácie zlúčeniny podľa vynálezu vo vodných rozpúšťadlách sa môžu pridať povrchovo aktívne látky,

ako sú zmáčadlá. Medzi povrchovo aktívne látky patria aniónové detergenty, ako je laurylsulfát sodný, dioktylsulfosukcinát sodný a dioktylsulfonát sodný. Ďalej môžu byť použité aj katiónové detergenty a tie môžu zahŕňať benzaikónium chlorid alebo benzetónium chlorid. Do zoznamu neionogénnych detergentov, ktoré sa užívajú ako povrchovo aktívne činidlá patria lauromacrogol 400, polyoxyl 40 stearát, polyoxyetylénom hydrogenovaný ricínový olej 10, 50 a 60, glycerol monostearan, polysorbát 40, 60, 65 a 80, estery cukrov a mastných kyselín, metylcelulóza a karboxymetylcelulóza. Tieto povrchovo aktívne činidlá môžu byť prítomné priamo v proteínovej kompozícii, alebo vo forme derivátov, buď samostatne, alebo ako zmesi v rôznych pomeroch.

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

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

Pre terapeutickú kompozíciu sa užívajú aj ďalšie látky na potahovanie. Medzi ne patria množstvo cukrov, ktoré môžu byť aplikované do formy na potahovanie. Aj terapeutické činidlá môžu byť pridané do potahovacieho filmu na tabletách a tieto činidlá sa delia na dve skupiny. Do prvej skupiny patria nonenterické materiály, ktoré obsahujú metylcelulózu, etylcelulózu, hydroxyetylcelulózu, metylhydroxyetylcelulózu, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmethylcelulózu, karboxymethylcelulózu sodnou, providón a polyetylénglykoly. Druhá skupina obsahuje enterické materiály, ktorými sú obecné estery ftalovej kyseliny.

Pre vytvorenie optimálneho povrchového filmu sa používala zmes materiálov. Potahovanie tabliet sa prevádzalo pomocou formy na potahovanie alebo fluidnej metódy, či tlakovým potahovaním.

#### Forma k pľúcnemu podávaniu.

Ďalším požadovaným spôsobom je podávanie proteínu podľa vynálezu, alebo jeho derivátov, či kompozície pľúcnou cestou. Proteín, alebo jeho deriváty sa dostávajú do pľúc cicavcov inhaláciou a prenosom cez pľúcnu epitelovú výstelku do krvného riečišťa. (Ďalšie literárne odkazy zahrnujú Adjei a ďalší, Pharma Res. (1990) 7: 565-9; Adjei a ďalší. (1990) Internatl. J.Pharmaceutics 63: 135 - 44 (leuprolidacetát); Braquet a ďalší, (1989), J.Cardiovasc. Pharmacol. 13 (supl.5): strana 143 -146 (endotelin-1); Hubbard a ďalší(1989), Annals Int. Med. 3: 206-12 ( $\alpha$ -antitrypsín); Smith a ďalší (1989), J.Clin Invest: 84: 1145-6 ( $\alpha$ -proteínáza); Oswin a ďalší (March 1990), " Aerosolization of Proteins", Proc.symp.Res.Drug Delivery II, Keystone, colorado (recombinant human growth hormone): Debs a ďalší (1988), J.Immunol. 140: 3482-8 (interferón- $\alpha$  a tumornekrotický faktor

□ " ,a Platz a ďalší, US patent č. 5 284 656 (granulocyty stimulujúce faktor).

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

Všetky tieto zariadenia vyžadujú špeciálne látky vhodné k rozprašovaniu zlúčeniny podľa vynálezu. Typické je, že každá kompozícia je špecifická pre určitý vyrábaný inhalátor a obsahuje vhodnú pohonnú látku, vedľa toho ešte riedidlá, adjuvans a /alebo nosičov vhodných pre terapeutické užitie.

Zlúčenina podľa vynálezu môže byť v najvýhodnejšom prevedení pripravená vo forme častíc, ktoré majú v priemere menej ako 10  $\mu\text{m}$  (alebo mikrónov), najvýhodnejšie potom 0,5 až 5  $\mu\text{m}$ , čo je forma najvýhodnejšia pre podávanie do pľúc.

Farmaceuticky prijateľné nosiče zahŕňujú cukry, ako je trealóza, manitol, xylitol, sacharóza, laktóza a sorbitol. Ďalšie prísady pre užitie v kompozíciách sú DPPC, DOPE, DSPC a DOPC. Ďalej sa používajú prirodzené alebo umelo povrchovo

aktívne látky. Používa sa PEG (niekedy je dokonca súčasťou derivátu proteínu, alebo jeho analógu). Ďalej sa užívajú dextrány, napríklad cyklodextrán. Pre zvýšenie účinku sa ďalej používajú soli žlčových kyselín a ďalšie príbuzné látky. Užíva sa aj celulóza a deriváty celulózy. Ako súčasti pufrov sa užívajú aminokyseliny.

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

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

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

Kompozícia pre dávkovanie v práškových inhalátoroch obsahujú suchý prášok zlúčeniny podľa vynálezu a ďalej môžu



byť zahrnuté plnivá, ako je laktóza, sorbitol, sacharóza, manitol, trealóza alebo xylitol, a to v množstvách, ktoré uľahčujú disperziu prášku pri aplikácii; môžu tvoriť napríklad 50 až 90% váhového množstva kompozície.

#### Forma pre nazálnu aplikáciu.

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

#### Dávkovanie.

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

#### **Špecifické výhodné prevedenia vynálezu**

Autori vynálezu určili najvýhodnejšie sekvencie molekúl peptidov, ktoré sa vyznačujú rozdielnymi aktivitami. Autori vynálezu ďalej určili najvýhodnejšie štruktúry týchto peptidov v kombinácii s linkerami a vhodnými prostriedkami pre

podanie. Vhodné štruktúry pre najvýhodnejšie užitie peptidov podľa vynálezu obsahuje tabuľka 21 v ďalšom texte.

<u>Sekvencia /štruktúra</u>	<u>SEQ ID</u> NO:	<u>Aktivita</u>
F' - (G) <sub>5</sub> -IEGPTLRQWLAARA- (G) <sub>8</sub> - IEGPTLRQWLAARA	337	TPO-mimetická
IEGPTLRQWLAARA- (G) <sub>8</sub> - IEGPTLRQWLAARA'- (G) <sub>5</sub> - F'	338	TPO-mimetická
F' - (G) <sub>5</sub> -IEGPTLRQWLAARA	1032	TPO-mimetická
IEGPTLRQWLAARA' - (G) <sub>5</sub> - F'	1033	TPO-mimetická
F' - (G) <sub>5</sub> -GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG- (G) <sub>4</sub> - GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG	339	EPO-mimetická
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG- (G) <sub>4</sub> - GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG- (G) <sub>5</sub> -F'	340	EPO-mimetická
GGTYSCHFGPLTWVCKPQGG- (G) <sub>5</sub> -F'	1034	EPO-mimetická
F' - (G) <sub>5</sub> -DFLPHYKNTSLGHRP	1045	TNF- $\alpha$ .inhibitor
DFLPHYKNTSLGHRP- (G) <sub>5</sub> -F'	1046	TNF- $\alpha$ .inhibitor
F' - (G) <sub>5</sub> -FEWTPGYWQPYPALPL	1047	IL.-1 R antagonista
FEWTPGYWQPYPALPL- (G) <sub>5</sub> -F	1048	IL-1 R antagonista

F'-(G <sub>5</sub> )-VEPNCDIHVMWEWECFERL	1049	VEGF-antagonista
VEPNCDIHVMWEWECFERL-(G <sub>5</sub> )-F'	1050	VEGF-antagonista
F'-(G <sub>5</sub> )-CTTHWGFLTLC	1051	MMP inhibítor
CTTHWGFLTLC-(G <sub>5</sub> )-F	1052	MMP inhibítor

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

#### Príklady prevedenie vynálezu

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

#### **Príklad 1: TPO - mimetika**

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

#### **Príprava peptidu 19**

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

## Príprava peptidu 20

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

## Test bioaktivity

*In vitro* TPO- bioassay je mitogénny test využívajúci IL-3 dependentný klon myších 32D buniek, ktoré boli transfekované ľudským mIL receptorom. Tento test je do väčších podrobností popísaný v WO 95/26746. Bunky sa pestujú v MEM médiu obsahujúcom 10% Fetal Clone II a

1 ng/ml mIL-3. Pred pridaním vzorky sa bunky pripravujú premytím dvakrát rastovým médiom, ktoré však neobsahuje mIL-3. Nasleduje vytvorenie TPO štandardnej krivky, ktorá sa premeriava v rozsahu dvanástich bodov, ktoré sa nachádzajú v rozsahu koncentrácií od 33 do 39 pg/ml. Pre každú vzorku sa pripravujú štyri riedenia, ktoré by podľa odhadu mala ležať v lineárnej časti štandardnej krivky, (100 až 125 pg/ml), každá vzorka sa premeriava trikrát. Do určenej jamky na 96 jamkové mikrotitračnej doske, ktorá obsahuje 10 000 buniek/ jamka, sa pridá 100  $\mu$ l každého riedenia vzorky, alebo štandardu. Po štyridsiatich štyroch hodinách inkubácie pri 37 °C a v atmosfére s 10 % CO<sub>2</sub>, sa do každej jamky pridá MTS (čo je tetrazoliová zlúčenina, ktorá je v bunkách bio redukovaná na formazan). Približne o 6 hodín dlhšie sa na readeri pre odpočítanie hodnôt absorbancie v mikrotitračných doskách

odpočíta absorbanca (O.D.) pri 490 nm. Potom sa zostrojí krivka závislosti od dávky (log TPO koncentrácia oproti O.D. - hodnota pozadia) a vyhodnotí sa pomocou metódy lineárnej regresnej analýzy bodov, ktoré spadajú do lineárnej časti štandardnej krivky. Koncentrácie neznámej testovanej vzorky sa určia pomocou výsledkov lineárnej extrapolácie a korelácie na riediaci faktor.

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

Výsledné peptidy boli syntetizované pomocou metód konvenčnej syntézy peptidov na pevnej fáze (Merrifield

(1963), J.Amer.Soc. 85: 2149), s využitím F-moc alebo t-Boc-  
chémie.

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

však poznamenať, že je u týchto peptidov značná tolerancia v rozsahu dĺžky linkera - mostíka. Optimálny mostík medzi dvomi tandemovými peptidmi s vybranými TMP monomérmí je v optimálnom prípade tvorený 8 glycínmi.

#### *Ďalšie tandemové opakovania*

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

Medzi peptidy izolovanými z náhodných peptidových knižníc je Trp9 v sekvencii TMP vysoko konzervovaný zvyšok. V konsenzuálnych sekvenciách EPO mimetických peptidov sa vyskytuje také vysoko konzervovaný zvyšok Trp. O tomto zvyšku sa predpokladá, že je zapojený do formovania hydrofóbnej vrstvy medzi dvomi EMP a prispieva ďalej k formovaniu hydrofóbných interakcií s EPO receptorom (Livnah a ďalší, (1996), Science 273:464-71). V analógii, zvyšok Trp9 v TMP by mohol plniť obdobné funkcie v dimerizácii peptidových ligandov. Je to tiež spôsob, ako ovplyvniť a odhadnúť vplyvy nekovalentných hydrofóbných síl vytvorených dvomi indolovými kruhmi. Bolo vytvorené niekoľko analógov, ktoré obsahovali mutácie v pozícii Trp. Tak napríklad v peptidu 14 bol Trp

zvyšok nahradený v každom z dvoch monomérov Cys a intramolekulárna disulfidová väzba bola vytvorená medzi dvomi cysteínovými zvyškami pomocou oxidácie. Tým bola vytvorená imitácia hydrofóbných interakcií medzi dvomi Trp zvyškami v peptidovej dimerizácii. Peptid 15 je redukovaná forma peptidu 14. V peptidu 16 sú dva Trp zvyšky nahradené alanínom. Ako ukazujú výsledky testu, všetky tri analógy sú inaktívne. Z týchto dát ďalej vyplýva, že Trp je kritický pre aktivitu TPO mimetických peptidov, ale nie pre tvorbu dimérov.

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

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

Tak pre pegylovaný peptid 19, bol lyzínový postranný reťazec preaktivovaný pomocou brómacetylovej skupiny, čím vznikol peptid 17b, ktorý slúži k prevedeniu reakcie s tiol-derivatizovaným PEGom.



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

Peptid 21 obsahuje vo svojom 8-aminokyselinovom linkeri potenciálne glykozylačné miesto - motív NGS. Aj keď sú tandemové sekvencie nami zvolené ako príklady vytvorené na základe prirodzene sa vyskytujúcich aminokyselín spojených peptidovými väzbami, mohla by expresia takýchto molekúl vo vhodnom eukaryotickom bunčnom systéme viesť k produkcii glykopeptidov, kedy by cukorná zložka bola pripojená v postrannom reťazci na karboxyamid Asn. Glykozylácia je obvyklý post-translačný modifikačný proces, ktorý má veľa pozitívnych dopadov na biologickú aktivitu daného proteínu, pretože dochádza k zvýšeniu jeho rozpustnosti vo vode a k zvýšeniu *in vivo* stability. Ako preukázali dáta získané z testov, inkorporácia tohto glykozylačného motívu do linkera

značne zvýšilo bioaktivitu. Syntetický prekurzor potenciálneho glykopeptidu mal výslednú aktivitu zrovnateľnú s  $-(G)_8-$  spojeným analógom. Ak bol peptid glykozylovaný, predpokladá sa, že tento peptid by mal mať rovnakú aktivitu ako peptid pegylovaný, pretože majú podobné chemofyzikálne vlastnosti vnesené do peptidu pomocou PEGa a cukorným zvyškom.

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

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

Tabulka A- TPO - mimetické peptidy

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

## Diskusia

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

Je prekvapivé, že postup založený na tandemovej repetícii má podobný vplyv na zvýšenie bioaktivity, ako uvedená C-C dimerizácia. Tieto dva prístupy zahrnujú totiž dve veľmi odlišné molekulové konfigurácie. C-C dimér je kvazi-symetrická molekula, zatiaľ čo tandemové repetície neobsahujú tento druh symetrie vo svojej lineárnej štruktúre. Navzdory týmto rozdielom v primárnych štruktúrach, tieto dva typy molekúl sa javia byť veľmi podobné z hľadiska efektívnej tvorby obdobnej biologicky aktívnej konformácie a ďalej spôsobujú dimerizáciu a aktiváciu c-Mpl. Tieto experimentálne sledovania poskytujú rad možností pre sledovanie mechanizmu, ktorým dve molekuly TMP interagujú jedna s druhou pri väzbe k c-Mpl. Prvý raz, oba C- konce dvoch viazaných TMP molekúl

musia byť relatívne blízko seba, čo vyplýva z dát získaných zo skúmania C-koncového diméru. Druhý raz, vlastné N- a C konce dvoch TMP molekúl v komplexe s receptorom musí byť tiež blízko seba, pretože len tak môžu vytvoriť reťazec pomocou jednoduchšej peptidovej väzby, ktorý vedie ku zvýšeniu aktivity takmer na maximum, a to pomocou stratégie tandemových repetícií. Vložením jedného, alebo viacej (až 14) glycínových zvyškov do miesta vetvenia, už ďalej významne nezvýšia, ani neznížia aktivitu. Toto je zapríčinené faktom, že flexibilný polyglycínový peptidový reťazec je schopný vytvoriť slučku, ktorá sa vyduje mimo štruktúru, ani by spôsobila v celkovej konformácii výrazné zmeny. Táto flexibilita sa zdá byť príčinou voľnej orientácie TMP peptidových reťazcov, aby sa poskladali do požadovanej konformácie pri interakcii s receptorom a utvorili tak miesto pre modifikácie. Nepriamy dôkaz, podporujúci tento fakt, pochádza zo štúdia peptidu 13, v ktorom viacej rigidná b-otáčavá forma sekvencie linkera výrazne zvýši odchýlky postavenia hlavného reťazce peptidu v okolí linkera, čo môže mať za následok slabú distorziu optimálnej konformácie, ktorá následne môže spôsobiť mierne zvýšenie (10 -násobok) aktivity vo zrovnaní s analogickou zlúčeninou s 4-Gly linkerom. Tretí raz, Trp9 v TMP hrá podobnú rolu ako Trp 13 v EMP, ktorý sa používa nie len v peptid: peptid interakcii pre formovanie dimérov, ale tiež je dôležitý pre dodanie hydrofóbných síl v interakcii peptid:receptor. Výsledky získané s W alebo C mutantnými analógmi v peptidu 14, naznačujú, že kovalentná disulfidová väzba nie je dostatočná k tvorbe hydrofóbných interakcií v takej miere, ako bolo nájdené u Trp páru a pretože tu je skrátené spojenie, môže to spôsobiť to, že dve molekuly TMP monomérov sa dostanú príliš blízko seba, čo spôsobí znehodnotenie konformácie optimálnej štruktúry diméru.

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

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

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

(proliferačný test).

## Príklad 2 : Ec-TMP fúzia

Zlúčeniny TMP (a tiež EMP, ako je popísané v príklade 3) boli exprimované buď v monomérskej, alebo dimérskej forme, a to ako buď N-terminálne, či C-terminálne fúzne proteíny s Fc oblasti ľudského IgG1. Vo všetkých prípadoch sa pri expresii konštruktu užíval luxPR promótor v plazmidovom expresnom vektore pAMG21.

### Fc-TMP:

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

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

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

```

AAAGGTGGAGCTCGTGGTATCGAAGCTCCGACTCTCCCTCACTGGCTGGCTGCTGCT
1 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ EC
      CCAGGCTGACACCCAGTCCACCCGACCCGACCACCA
A      K G G G G G I E G P T L R Q W L A A R A
      TAATCTGGAGGATCCTTTTT
61 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 81
      ATTAGAGCTCCTAGGAAAAA
A

```

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

Fc časť molekuly sa generovala pomocou PCR reakcie s pFc-A3 za užitia primérov znázornených ďalej (SEQ ID NO: 369 a 370):

```

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

```

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

Konečný PCR génový produkt (fúzny gén o úplnej dĺžke) sa naštiepi reštrikčnými endonukleázami XbaI a BamHI a potom sa liguje do vektora pAMG21 a týmto vektorom sa prevedie transformácia kompetentných buniek E. coli kmeňa 2596, tak ako je to popísané pre EMP-Fc ďalej v texte. Klony sú preskúvané na schopnosť produkcie rekombinantného produktu a na to, či génová fúzia poskytla produkt o správnej nukleotidovej sekvencii. Následne bol vybratý jeden takýto klon a bol označený Amgen kmeň # 3728.



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

**Fc-TMP-TMP:**

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

```

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

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

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

1830-55   AAA AAA AGG ATC CTC GAG ATT ATG CGC GTC CTC CAA GA
          ATT GGC GAA GGG TTG GGC CCT CAA TAC CTC CGC CGC C
  
```

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

```

1 AAAGGTGGAGGTGGTGGTATCGAAGGTCCGACTCTCCGTCAAGTGGCTGGCTGCTGCT
  .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
      CCAGGCTGAGACCCAGTCACCGACCGAGGAGCACGA
K   K G G G G G I E G P T L R Q W L A A R A

61 GGTGGTGGAGGTGGCGGGGAGGTATTGAGGCCCCAACCCCTTCGCCAATGGCTTCGACCA
  .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
      CCACCCACCTCCACCGCCGCTCCATAACTCCCGGGTTCGGGAGCGGTTACCGAAGCTCGT

121 G G G G G G G I E G P T L R Q W L A A
      CGCCCA
      .....-148
      GCGCGTATTAGAGCTCCTAGCAAAAAA
  
```

Tento duplex sa amplifikoval v PCR reakcii za užitia 1830- 52 a 1830 -55 ako vopredného a spätného priméru.

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

Konečný PCR génový produkt (fúzny gén o úplnej dĺžke) sa naštiepi reštrikčnými endonukleázami XbaI a BamHI a potom sa liguje do vektora pAMG21 a týmto vektorom sa prevedie transformácia kompetentných buniek E.coli kmeňa 2596, tak ako je to popísané v príklade 1. Klony sú preskúmané na schopnosť produkcie rekombinantného produktu a na to, či génová fúzia poskytla produkt o správnej nukleotidovej sekvencii. Následne bol vybratý jeden takýto klon a bol označený Amgen kmeň # 3727.

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

#### **TMP-TMP-Fc:**

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

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

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

```

TTTTTTCATATGATCGAAGGTCCGACTCTGGGTCAGTGGCTGGCTGCTCGTGGCTGGCGGT
1 ..... 80
GTATACTAGCTTCCAGGCTCGAGCCAGTCACCGACCCGACGACGACCGCCCA
  N I E G P T L R Q W L A A R A G G
  61 ..... 120
GGTGGCGGAGGGGGTGGCAATTGAGCCGCCAACCCCTTCGCCAATGGCTGGCTGCTGCTGCT
CCACCGCTTCCCGCCACCGTAACCTCCGGGTTGGGAAGCGTTACCGAACGTCGGTCCGCGT
  G G G G G G I E G P T L R Q W L A A R A
  121 ..... 180
GGTGGAGCGGTGGGGACAAAACCTCTGGCTGCTCGTGGCTGGTGGACCCCGTGGGGACARA
CCCCCTCCGGCCACC
  G G G G G D R T L A A R A G G G G D X
  ACTCAACA
181 ..... 189
  T H T

```

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

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

primérov 1885-52 a 1200-54.

Konečný PCR génový produkt (fúzny gén o úplnej dĺžke) sa naštiepi reštrikčnými endonukleázami XbaI a BamHI a potom sa liguje do vektora pAMG21 a týmto vektorom sa prevedie transformácia kompetentných buniek E.coli kmeňa 2596, tak ako už bolo popísané. Klony sú preskúvané na schopnosť produkcie rekombinantného proteínového produktu a na to, či génová fúzia poskytla produkt o správnej nukleotidovej sekvencii. Následne bol vybraný jeden takýto klon a bol označený Amgen kmeň #3798.

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

#### **TM-Fc:**

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

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

Expresia v E.coli: Kultúry každého z pAMG21-Fc-fúzneho konštruktú v E.coli boli kultivované pri 37 °C v Luria Broth médiu, ktoré obsahovalo 50 mg/ml kanamycínu. Indukcia expresie génového produktu pod luxPR promótorom sa prevádzala následným pridaním syntetického autoinduktora N-(3-oxohexanoyl)-DL-homoserínlaktónu do kultivačného média v

konečnej koncentrácii 20 ng/ml. Kultúry sa inkubovali pri 37 °C ďalšie 3 hodiny. Po troch hodinách sa bakteriálne kultúry podrobili mikroskopickému preskúmaniu na prítomnosť inklúzných teliesok (inklúzií) a kultúry sa sцентриfugovali. V indukovaných kultúrach sa preukázala prítomnosť refrakčných inklúzných teliesok, čo viedlo k záveru, že Fc-fúzne proteíny sa budú pravdepodobne vyskytovať prevážne v nerozpustnej frakcii E.coli. Bunečné pelety boli okamžite lyzované rozpustením pelety v Laemmliho vzorkovom pufri obsahujúcom 10%  $\beta$ -merkaptoetanol a boli analyzované na SDS-PAGE. Vo všetkých prípadoch sa na SDS-PAGE géle po farbení coomassie blue objavil masívny pásik o odpovedajúcej molekulovej hmotnosti.

#### **PAMG21:**

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

- a) odštiepili sa dve endogénne NdeI reštrikčné miesta, s konci doplnenými T4 polymerázou, po ktorej nasledovala ligácia na tupo;
- b) náhrada DNA sekvencie medzi unikátnymi reštrikčnými miestami AatII a ClaI obsahujúcimi syntetický PL promótor podobným fragmentom obsiahnutým v pCFM636 (patent č.4 710 473) obsahujúci PL promótor (viď SEQ ID NO:386, uvedené ďalej v texte):a
- c) substitúcia malej DNA sekvencie medzi unikátnou ClaI

a KpnI reštrikčnými miestami oligonukleotidov majúci  
sekvenciu SEQ ID č:

388

SEQ ID NO:386

**AAATT**

```

5' CTAATTCGGCTCTCACCTACCAACAATCCCCCTCCAAAAATAAATTCATAT-
3' TCCAGATTAAGGCGAGAGTGGATGGTTTGTACGGGGGGACOTTTTTTATTTAAGTATA-

-AAAAACATACAGATAACCATCTGCGGTGATAAATTATCTCTGGCGGTGTTGACATAA-
-TTTTTGTATGTCTATTGGTAGACGCCACTATTTAATAGAGACCGCCACAACCTGTATT-

-TACCACTGGCGGTGATACTGAGCACAT 3'
-ATGGTGACCGCCACTATGACTCGTGTAGC 5'

```

**Clal**

SEQ ID NO: 387:

```

5' CGATTTGATTCAGAGAGGAGGAATAACATATGGTTAACGGTTGCAATTCGGTAC 3'
3' TAAACTAAGATCTTCCTCCTTATTTGTATACCAATTGCGCAACCTTAAGC 5'

```

**Clal**

**KpnI**

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

Tabuľka B- Zmeny párov báz vedúcich k pAMG21

pAMG21 bp #	bp v pCFM1656	Zmenené bp vedúce k pAMG21
#204	T/A	C/G
#428	A/T	G/C
#509	G/C	A/T
#617	--	Inzercia dvoch G/C bp
#679	G/C	T/A
#980	R/a	C/G
#994	G/C	A/T
#1004	A/T	C/G
#1007	C/G	T/A
#1028	A/T	T/A
#1047	C/G	T/A
#1178	G/C	T/A
#1466	G/C	T/A
#2028	G/C	Delécia bp

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

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

GM221 (Amgen #2596)

Hostiteľský kmeň pre Amgen #2596 je kmeň E.coli K-12

odvodený od Amgen kmeňa #393. Tento kmeň bol modifikovaný tak, že obsahuje ako na teplotu citlivý lambda represor cI857s7 v časej ebg oblasti, tak aj lacI<sup>Q</sup> represor v pozdnej ebg oblasti (68 minút). Prítomnosť dvoch represorových génov umožňuje užitie tohto hostiteľského systému s rôznymi expresnými systémami, avšak oba tieto represory sú i relevantné voči expresii z promotora luxP<sub>R</sub>. Netransformované hostiteľské bunky nenesú rezistenciu k antibiotikám.

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

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

```
ttatttctcgtGGGGCCGCCACCAATTATCACCGCCAGAGGTAAGTCAACACGCCACGGTGTAGATATTTAT
CCCTTGGCGGTAGATTGAGCACATCGATTGATTCCTAGAAGGAGGGATAATATATGACCACAAAAAGAAA
CCATTAACACAAAGCAGCAGCTTGAGCGACCCACCTCCCTTAAGCAATTTATGAAAAAAGAAAAATGAACCTTG
GCTTATCCCAGGAATCTGTCCAGAACAAATGGGGATGGGGCAGTCAGGCCGTTGGTGCCTTTATTTAATGGCAT
CAATGCATTAAATGCTTATAACGCCCGCATTCGCTTACAAAAATTCCTCAAAGTTAGCGTTGAAAGATTTAGCCCT
TCAATGCCAGAGAAATCTACGAGATGTATGAAGCGTTAGTATGCCAGCCGTCACCTAGAAAGTGAATATGAGTA
CCGTGTTTTTCTCATGTTTCAGGCAGGGATGTTCTACCTTAGCTTAGAACCTTTACCAAAGGTGATGCCGAG
AGATGGGTAAAGCACAAACCAAAAAAGCCAGTGAATTCGCAATCTGGCTTGAAGGTAAATCCATGACCG
CACCAACAGGCTCCAAAGCCAAAGCTTTCCTGACGGATGTTAATTCCTGCTTGAACCTGAGCAGGCTGTGAGCC
AGGTGATTTCTGCATAGCCAGCTTGGCGGTGATCACTTACCTTCAGAAACTGATCAGCGATACCGGTCAAG
GTGTTTTTACAAACCACTAAAGCCACAGTACCCAAATGATCCCAAGCAATGAGAGTTGTTCCGTTGTGGGAAAG
TTATCGCTAGTCAGTGGCTGAAGAGACGTTTGGCTGATAGACTAGTGGATCCACTAGTt:ttctgccc
```

Konštrukt bol vložený do chromozómu pomocou rekombinantného phagemidu nazývaného Mmcbg-cI857s7 vytvoreného inzerciou RBS#4 do F' tet/393. Po rekombinácii a vzniku vyššie popísaného chromozomálneho inzerta, konštrukt zostáva v bunke. Produkt bol premenovaný na F' tet/GM101. F' tet/GM101 bol potom modifikovaný inzerciou lacI<sup>Q</sup> konštrukta do ebg operónu, a to medzi nukleotidmi v pozíciách 2493 a



2937, podľa číslovania uvedeného v GenBank pod prírastkovým číslom M64441-Ba s deléciou v skoršie uvedenej ebg sekvencii. Sekvencia inzerta je znázornená nižšie, malými písmenami znázornená časť predstavuje ebg sekvencie ohraničujúce insert (SEQ ID NO: 389) :

```

ggcggaaabccgacgtccatcgaaatgggtgcanaaacctttcgccgtatgccatgatagcccccggaaagagactca
attcagggtgggtgaatgtgaaaccagtaacgttataccgatgtccagagatagccgggtgtctcttatcagacc
gtttcccgctgggtgaaccagccagccagctttctgcgaaaaccgggaaagtcbaagccggcgatggcgg
agctgaattacattcccaaccgggtggcacaacaactggccggcacaacagtcgctcctgattggcgttcccac
ctccactctgcccctgcacggcccccctcccaattgtccggccgattaaatctccggccgatcaactgggtgcc
agcgtggtgtgtccatggtagaacgaagcggcgtcgaaacctgtaaagcggccgggtgcacaaatcttctcggcc
aaacccgtcaotggcctgatcattaactatcccgtgcatgaccaggatgccatctctgtgaaagctccctgcac
taatgttccggcgttaattcttgcattctctgaccagaccaccatcaccagtaattattttctcccattgaaagac
ggtagccgactggcgggtggagcattctgctgcattgggtcaccagcaatggcgggtgttagcggcccatpaa
gttctgtctggccggctctgctctgctggcctggcctggcctaaatattctcactcgcaatcaaatccagccgatgc
ggaacgggaagccactggagtgccatgtccgggttttaacaaacctgcaaatgctgaaatgagggcattcgtt
cccactgcbatctgggtgccaaagcattcagatggcggctggcccaatggccgccattaccggagtccggcctgc
ccgttgggtccgatactcgggtactggcattaccagcattccgaagcaccctcattgttatatcccccgttaac
caccatcaaacagattttcgcctctggtcccaaacccagcgtggaccgcttgcctgcaactctctcagggccag
ggcgtgaaagcccaatcagctgttggccctctcaactggtaaaagcaaaaccacccctggcccccattaccclaa
ccgctctcccccggcgttggccgattcattaatccagctggcaccagaggtttccccgactggaaagccggaca
gtanggtaccataggatccagttccaggt

```

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

#### Expresia:

Kultúry pAMG21-Fc-TMP-TMP v *E. coli* v Luria Broth médiu obsahujúcom 50 µg/ml kanamycínu boli pred indukciou inkubované pri 37 °C. Indukcia produktu génu Fc-TMP-TMP expresiou pod luxPR promótoru bolo dosiahnuté následným pridaním syntetického autoinduktora N-(3-oxohexanoyl)-DL-homoserínlaktónu do kultúry, a to v konečnej koncentrácii 20 ng/ml a kultúry sa nechali inkubovať ďalšie 3 hodiny pri 37

°C. Po troch hodinách sa bakteriálne kultúry podrobili mikroskopickému preskúmaniu na prítomnosť inkluzívnych teliesok (inklúzií) a kultúry sa scentrifugovali. V indukovaných kultúrach sa preukázala prítomnosť refrakčných inkluzívnych teliesok, čo viedlo k záveru, že Fc-TMP-TMP proteíny sa budú pravdepodobne vyskytovať predvážne v nerozpustnej frakcii *E.coli*. Bunečné pelety boli okamžite lyzované rozpustením pelety v Laemmliho vzorkovom pufri obsahujúcom 10%  $\beta$ -merkaptoetanol a boli analyzované na SDS-PAGE. Na SDS-PAGE géle sa po farbení Coomassie blue objavil masívny pásik o veľkosti 30 kDa. Očakávaný génový produkt by mal obsahovať 269 aminokyselín a jeho predpokladaná molekulová hmotnosť by mala odpovedať 29,5 kDa.

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

#### **Purifikácia Fc-TMP-TMP**

Bunky sa homogenizujú nariedené vo vode (1/10) pomocou vysokotlakovej homogenizácie ( 2 behy pri 14 000 SI) a inklúzne telieska sa skoncentrujú sedimentáciou (4 200 Rpm v j-6B po 1 hodinu). Inklúzie sa solubilizujú v 6M guanidínu, 50 mM Tris, 8 mM DTT, pH8,7 po dobu 1 hodiny v pomere 1/10. Solubilizovaná zmes sa nariedi dvadsaťkrát v roztoku o zložení: 2M močovina, 50 mM Tris, 160 mM arginín, 3 mM cysteín, pH 8,5. Zmes sa nechá miešať cez noc v chlade a potom sa nakoncentruje ultrafiltráciou asi 10 krát . Vzniklý roztok sa potom nariedi 3 krát roztokom o zložení 10 mM Tris, 1,5 M močovina, pH 9. Hodnota pH sa potom upraví kyselinou octovou na pH 5,0. Precipitát sa odstráni centrifugáciou a supernatant sa naniesie na stípec SP-Sepharosy Fast Flow

ekvilibrovaný 20 mM NaAc, 100 mM NaCl, pH 5 ( nanáša sa 10 mg/ml proteínu, pri izbovej teplote). Proteín sa eluuje zo stĺpca gradientom o objeme 20 objemov stĺpca zloženého z rovnakého pufru s meniacou sa koncentráciou chloridu sodného v rozmedzí 100 mM NaCl až 500 mM NaCl. Roztok obsahujúci proteín získaný zo stĺpca sa nariedi 3 krát a nanesie sa na stĺpec SP-Sepharosy HP v 20 mM NaAc, 150 mM NaCl, pH 5,0; ( nanáša sa 10 mg/ml ; izbová teplota). Proteín sa eluuje zo stĺpca gradientom o objeme 20 objemov stĺpca zloženého z rovnakého pufru s meniacou sa koncentráciou chloridu sodného v rozmedzí 150 mM NaCl až 400 mM NaCl. Zbierajú sa vzorky odpovedajúce vrcholu elúcie a filtrujú sa.

#### **Charakterizácia Fc-TMP aktivity**

Nasledujúci text zhrnuje *in vivo* dáta získaná s myšami a rôznymi zlúčeninami podľa vynálezu.

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

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

*Podanie preparátov:* Myšiam bol prípravok podávaný buď subkutánne, a to pri jednorázovom podaní dávky, alebo pomocou mikroosmotickéj pumpy po dobu 7 dní pri kontinuálnom

podávaní. Subkutánne injekcie boli aplikované v objeme 0,2 ml. Osmotické pumpy boli zavedené do podkožnej incízie vytvorenej v koži medzi lopatkami uspanej myši. Zlúčeniny boli riedené v PBS s 0,1% BSA. Vo všetkých pokusoch bola jedna kontrolná skupina označená „nosič“, ktorej bol aplikovaný iba riediaci roztok. Koncentrácia testovaných látok v pumpe bola nastavená tak, že pri kalibrovannej prietokovej rýchlosti pumpa vydávala takú koncentráciu látky, aká bola indikovaná v grafoch.

**Zlúčeniny:** Dávka zlúčeniny bola aplikovaná myšiam mikroosmotickou pumpou po dobu 7 dní. Myšiam boli podávané rôzne zlúčeniny v jednotlivých dávkach 100  $\mu$ g/kg po dobu 7 dní. Niektoré z podávaných látok boli tiež aplikované ako jednotlivé injekcie.

**Výsledky testu aktivity:** Výsledky pokusov zhrnújúce aktivitu zlúčenín sú zhrnuté v obrázkoch 11 a 12. V odpovedi na dávku podávanú pomocou mikroosmotickej pumpy po dobu 7 dní, bol maximálny vplyv nájdený u zlúčeniny o SEQ ID NO: 18 pri koncentrácii 100  $\mu$ g/kg/deň: v koncentrácii 10  $\mu$ g/kg/deň dosahovala aktivita zlúčeniny 50 % maximálnej aktivity a koncentrácia 1  $\mu$ g/kg/deň bola najnižšou koncentráciou, kedy bola ešte v testovacom systéme pozorovaná aktivita. Zlúčenina v dávke o koncentrácii 10  $\mu$ g/kg/deň bola približne rovnako aktívna ako zlúčenina nepegylovaného rHu-MGDF v dávke 100  $\mu$ g/kg/deň, podávanej v rovnakom pokuse.

### **Príklad 3: Fc-EMP fúzia**

**Fc-EMP.** DNA sekvencia kódujúca Fc oblasť ľudského IgG1 fúzovaného v čítacom rámci k monoméru EPO-mimetického peptidu bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie. Templáty pre PCR reakcie bol vektor obsahujúci Fc sekvenciu

(pFc-A3), ako bolo popísané v Medzinárodnej prihláške WO 97/23614, uverejnenej 3. júla 1997) a syntetické gény kódujúce EPO monomér. Syntetický gén monoméru bol konštruovaný z 4 prekryvajúcich sa oligonukleotidov (SEQ ID NO: 390 a 393), ktoré sú uvedené ďalej v texte:

```

1798-2 TAT GAA AGG TGG AGG TGG TGG TGG AGG TAC TTA CTC TTG
      CCA CTT CGG CCC GCT GAC TTG G

1798-3 CGG TTT GCA AAC CCA AGT CAG CGG GCC GAA GTG GCA AGA
      GTA AGT ACC TCC ACC ACC ACC TCC ACC TTT CAT

1798-4 GTT TGC AAA CCG CAG GGT GCC GGC GCC GGC GGC GGT GGT
      ACC TAT TCC TGT CAT TTT

1798-5 CCA GGT CAG CGG GCC AAA ATG ACA GGA ATA GGT ACC ACC
      GCC GCC GCC GCC GCC ACC CTG

```

Tieto 4 oligonukleotidy pomocou prisadania (annealingu) tvorili duplexy, ktoré kódovali aminokyselinové sekvencie (SEQ ID NO 394 a 395), ktoré sú uvedené v nasledujúcom texte:

```

TATGAAAGGTTGGAGGTTGGTGGTGGCAAGTACTTACTCTTCCCACTTCGGCCCGCTCACTTC
1 .....
TACTTTCCACCTCCACCACCACCTCCATGATGAGACCGGTCAACCCCGCCACTGCAAC 60
b H K G G G G G G G G T Y S C H F G P L T M

GGTTTCAAACCGCAGGTTGGCGCCCGCCCGCCCGGTTGCTACCTATTCTGTTCATTT
61 .....
CCAACCTTTGCTCTCCACCGCCCGCCCGCCCGCCCGCCCATGCGATAAGGACAGTAAAACCCCGCCTGACC
b V C K P Q G G G G G G G G T Y S C H F

```

Tyto duplexy sa amplifikovali pomocou PCR reakcie pomocou nasledujúcich popredných a spätných primérov (SEQ ID NO: 396 a 397), ktoré sú uvedené v nasledujúcom texte:

```

1798-18 GCA GAA GAG CCT CTC CCT GTC TCC GGG TAA
      AGG TGG AGG TGG TGG TGG AGG TAC TTA
      CTC T

```

```

1798-19 CTA ATT GGA TCC ACG AGA TTA ACC ACC
      CTG CGC TTT GCA A

```

Fc časť molekuly bola pripravená pomocou PCR reakcie s pFC-A3 za užitia nasledujúcich primérov, ktoré majú sekvencie označené SEQ ID NO: 369 a 399.

```

1216-52   AAC ATA AGT ACC TGT AGG ATC G
1798-17   AGA GTA AGT ACC TCC ACC ACC ACC TCC ACC TTT ACC CGG
           AGA CAG GGA GAG GCT CTT CTC C

```

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

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

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

**EMP-Fc.** DNA sekvencia kódujúca monomér EPO-mimetického peptidu do Fc oblasti ľudského IgG1 fúzovaného v čítacom rámci bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie.

Templáty pre PCR reakcie bol vektor pFc-A3a a syntetický gén kódujúci EPO monomér. Syntetický gén monoméru bol konštruovaný z 4 prekryvajúcich sa oligonukleotidov 1798-4 a 1798-5 (vid' vyššie) a 1798-6 a 1798-7 (SEQ ID. NO: 400 a 401), ktoré sú uvedené ďalej v texte:

---

```

1798-5 GGC CCG CTG ACC TGG GTA TGT AAG CCA CAA GGG GGT GGG
      GGA GGC GGG GGG TAA TCT CGA G
1798-7 GAT CCT CGA GAT TAC CCC CCG CCT CCC CCA CCC CCT TGT
      GGC TTA CAT AC
  
```

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

```

      GTTTCAAACCCAGGCGTGGCCGCGGGCCGGCCCGCTGCTACCTATTCCTGTCAATTTGGC
1  -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60
      GTCCACCGCGCCGCGCCCGCCCGCCACCATGCGATANGGACAGTAAACCG
A   V C K P Q G G G G G G G G T Y S C H F G -
      CCGCTGACTGGGTATGTAAGCCACAAGCGGGTGGGGAGGGCGGGGGGTAATCTCGAG
51 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 122
      GCGACTGGACCCATACATTCGGTGTCCGCCACCCCGCTCCCGCCCGCCATTAGAGCTCCTAG
A   P L T W V C K P Q G G G G G G G G .
  
```

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

```

1798-21   TTA TTT CAT ATG AAA GGT GGT AAC TAT TCC TGT CAT TTT
1798-22   TGG ACA TGT GTG AGT TTT GTC CCC CCC GCG TCC CCC ACC
          CCC T
  
```

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

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

1200-54     GTT ATT GCT CAG CGG TGG CA

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

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

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

#### **EMP-EMP-Fc.**

DNA sekvencia kódujúca dimér EPO-mimetického peptidu fúzovaného do Fc oblasti ľudského IgG1 v správnom čítacom rámci bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie. Templáty pre PCR reakcie bol EMP-Fc plazmid z kmeňa #3688 a syntetický gén kódujúci EPO dimér. Syntetický gén diméru bol konštruovaný z 8 prekrývajúcich sa oligonukleotidov (SEQ ID



NO: 408 až 415), ktoré sú uvedené ďalej v texte:

```

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

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

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

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

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

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

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

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

```

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

```

1 TTTTTATCGATTGTGATCTAGATTTGAGTTTTAACTTTTAGAAGCAGCAATTAARATM
.....+.....
A A A A A T A G C T A A A C T A G A T C T A A A C T C A A A A T T G A A A A T C T T C C C T T A T T T T A T A
.....+.....
61 GGAGGTACTTACTCTTGGCACTTGGCCCGCGTGAAGTGGGTTTCCAAACCGCAGGGTGG
.....+.....
a CCTCCATGAATGAGAACGGTGAAGCCCGGGCGACTGAACCCAAACGGTTGGCGTCCCACC
G G T Y S C H F G P L T W V C K P Q G G
.....+.....
121 GCGCCCGCGCGCGGTGATACCTATTCTCTCTCATTTTGGCCCGCTGACCTGGGTATGTAA
.....+.....
a CCGCCCGCGCGCCACCATGATAGGACAGTAAAACCGGGCGACTGGAGCCATACATT
G G G G G G T Y S C H F G P L T W V C X
.....+.....
181 CCACAACGGGGTGGGGGAGCGGGGGGGACAAACTCACACATGTCCA
.....+.....
GGTGTTCGCCACCCCTCCGCCCCCGCTGTTTGA 228
a P Q G G G G G G G D K T H T C P

```

Tieto duplexy sa amplifikovali pomocou PCR reakcie pomocou nasledujúcich popredných a spätných primérov 1869 a

1871-79, ktoré sú uvedené v predchádzajúcom texte:

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

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

#### **Fc-EMP-EMP**

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

Fc časť molekuly bola pripravená pomocou PCR reakcie s kmeňom 3688DNA pomocou primérov 1216-52 a 1798-17, ktoré boli uvedené vyššie. Časť molekuly odpovedajúcej EMP diméru bola získaná ako produkt druhej PCR reakcie s kmeňom 3813DNA pomocou primérov 1798-18, ktorý bol tiež uvedený vyššie a mal

sekvenciu SEQ ID NO:418, uvedenú v nasledujúcom texte:

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

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

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

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

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

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

**Schéma odberov krvi:** V skupine ošetrenej v deň 0 bolo desať myší, dve skupiny začínali 4. deň, v týchto skupinách bolo 20 myší na skupinu. V každom časovom bode bola odobratá krv 5 myšiam, myši boli podrobené krvácaniu minimálne trikrát

za týždeň. Myši boli uspané pomocou izofluránu a odberom injekciou z orbitálnej dutiny sa získalo medzi 140 až 160  $\mu$ l krvi. Krv sa vyhodnotila na prístroji Technicon H1E krvnom analyzátoře vybaveným programom na analýzu myšacej krvi. Merané parametre boli nasledujúce: WBC, RHC, HCT, HGB, PLT, NEUT, LYMPH.

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

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

#### **Príklad 4: TNF- $\alpha$ inhibítory**

##### **Fc-TNF- $\alpha$ . inhibítory.**

DNA sekvencia kódujúca Fc oblasť ľudského IgG1 fúзованého v čítacom rámci k monoméru peptidu TFN-  $\alpha$  inhibítora bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR

technológie. Fc a 5 glycinov tvoriacich čast' linkera boli generované v PCR reakcii s DNA pochádzajúcej z Fc-EMP fúzie kmeňa #3718 (viď príklad 3) za užitia popredného priméru 1216-52 a spätného priméru 2295-89 (SEQ ID NO: 369 a 1112). Nukleotidy kódujúce peptid TNF-  $\alpha$ .inhibítora boli získané pomocou PCR priméru 2295-89, ktoré sú uvedené v nasledujúcom texte:

```

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

```

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

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

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

TNF-  $\alpha$ . inhibítor - Fc.

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

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

1200-54    GTT ATT GCT CAG CCG TGG CA

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

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

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

### **Expresia v *E.coli***

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

### **Purifikácia proteínov Fc - fúziou**

Bunky sa homogenizujú nariedené vo vode (1/10) pomocou vysokotlakovej homogenizácie ( 2 behy pri 14 000 SI) a inklúzne telieska sa skoncentrujú sedimentáciou (4 200 RPM v j-6B po 1 hodinu). Inklúzie sa solubilizujú v 6M guanidínu, 50 mM Tris, 8 mM DTT, pH 8,7 po dobu 1 hodiny v pomere 1/10. Solubilizovaná zmes sa nariedi dvadsaťkrát v roztoku o zložení: 2M močovina, 50 mM Tris, 160 mM arginín, 3 mM

cysteín, pH 8,5. Zmes sa nechá miešať cez noc v chlade a potom sa nakoncentruje asi 10 krát ultrafiltráciou. Vzniklý roztok sa potom nariedi 3 krát roztokom o zložení 10 mM Tris, 1,5 M močovina, pH 9. Hodnota pH sa potom upraví kyselinou octovou na pH 5. Precipitát sa odstráni centrifugáciou a supernatant sa naniesie na stĺpec SP.-Sepharosy Fast Flow ekvilibrovaný 20 mM NaAc, 100 mM NaCl, pH 5 ( nanáša sa 10 mg/ml proteínu, pri izbovej teplote). Proteín sa eluuje zo stĺpca gradientom o objeme 20 objemov stĺpca zloženého z rovnakého pufru s meniacou sa koncentráciou chloridu sodného v rozmedzí 100 mM NaCl až 500 mM NaCl. Roztok obsahujúci proteín získaný zo stĺpca sa nariedi 3 krát a naniesie sa na stĺpec SP-Sepharosy HP v 20 mM NaAc, 150 mM NaCl, pH 5 ( nanáša sa 10 mg/ml; izbová teplota). Proteín sa eluuje zo stĺpca gradientom o objeme 20 objemov stĺpca zloženého z rovnakého pufru s meniacou sa koncentráciou chloridu sodného v rozmedzí 150 mM NaCl až 400 mM NaCl. Zbierajú sa vzorky odpovedajúce vrcholu elúcie a filtrujú sa.

#### **Charakterizácie aktivity Fc-TNF- $\alpha$ -inhibítora a TNF- $\alpha$ - inhibítora-Fc**

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

#### **Príklad 5: IL.-1 antagonisti**

**Fc-IL-1 antagonista.** DNA sekvencia kódujúca monomér peptidu IL-1 antagonistu fúzovaného do Fc oblasti ľudského IgG1 v správnom čítacom rámci bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie. Fc a 5 glycinov tvoriacich časť linkera molekuly boli generované v PCR reakcii s DNA pochádzajúcej z Fc-EMP fúzie kmeňa #3718 (vid' príklad 3) za



užitia popredného priméru 1216-52 a spätného priméru 2269-70 (SEQ ID NO: 369 a 1118). Nukleotidy kódujúce peptid IL-1 antagonistu boli získané pomocou PCR priméru 2269-70, ktoré sú uvedené v nasledujúcom texte:

```

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

```

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

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

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

**IL.-1 antagonist-Fc.** DNA sekvencia kódujúca peptid IL.-1 antagonistu fúzovaného do Fc oblasti ľudského IgG1 vo správnom čítacom rámci bola konštruovaná pomocou štandardnej PCR technológie. Templátom pre PCR reakcie bol plazmid obsahujúci nepríbuzný peptid fúzovaný cez linker zložený z piatich glycinov k Fc. Nukleotidy kódujúce peptid IL.-1

antagonistu boli získané pomocou PCR popredného priméru 2269-69 s primérom 1200-54 slúžiacom ako spätný primér (SEQ ID NO: 1119 a 407). Sekvencie primérov sú uvedené v nasledujúcom texte:

```

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

```

Oligonukleotid 2269-69 pokrýva glycinový linker a Fc-časť templátu pomocou 24 nukleotidov, v PCR reakcii vznikajú dva gény, ktoré sú fúzované dohromady v správnom čítacom rámci. Konečný PCR génový produkt (fúzny gén o úplnej dĺžke) bol naštiepený reštrikčnými endonukleázami NdeI a BamHI, potom bol ligovaný do vektora pAMG21 a týmto produktom sa transformovali kompetentie bunky *E.coli* kmeňa 2596, tak ako bolo popísané pre EMP-Fc v predchádzajúcom texte. Klony boli skúmané na schopnosť produkovať rekombinantný proteínový produkt a zachovať génovú fúziu majúcu správnu nukleotidovú sekvenciu. Jeden z týchto klonov bol vybraný a označený Amgen kmeň #4505.

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

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

Pomocou IGEN systému boli prevedené kompetitívne väzobné testy pre IL-1 receptor a IL-1 $\beta$ , IL-1RA a sekvenciu Fc-konjugovaný IL-1 peptid. Reakcie obsahovali 0,4 nM biotín-IL-1R + 15 nM IL-1-TAG + 3 nM kompetitor + 20  $\mu$ g/ml častíc

potiahnutých streptavidínovým konjugátom, kde kompetítorom boli IL-1RA, Fc-IL-1 antagonista, IL-1 antagonista -Fc.

Kompetícia bola premeraná v rozsahu koncentrácií kompetítora od 3  $\mu$ M do 1,5 pM. Výsledky sú znázornené v tabuľke C ďalej v texte:

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

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

#### Príklad 6: VEGF - antagonisti

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

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

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

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

```

GTTGAACCGAAGCTGTGACATCCATGTTATGTGGGAATGGGAATGTTTTGAACGTCGTG
1 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----
CAACTTGGCTTGACACTGTAGGTACAATACACCCTTACCCTTACAAAACCTTGCAGAC

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

```

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

Fc časť molekuly bola pripravená pomocou PCR reakcie s pFC-A3 za užitia primérov 2293-03 a 2293-04, ktoré majú sekvencie označené SEQ ID NO: 1120 a 1121. Fúzny gén o úplnej dĺžke bol získaný zo tretej PCR reakcie pomocou vonkajších primérov 2293-03 a 2293-06. Sekvencie týchto primérov je znázornená v ďalšom texte.

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

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

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

2293-06    CCG CGG ATC CTC GAG TTA CAG ACC TTC AAA ACA TTC CCA

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

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

#### **VEGF antagonista-Fc.**

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

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

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

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

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

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

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

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

## Príklad 7: MMP inhibítory

## Fc-MMP inhibítor.

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

```

1216-52   AAC ATA AGT ACC TGT AGG ATC G
2308-67   CCG CCG ATC CAT TAG CAC AGG GTG AAA CCC CAG TGG GTG
          CAA CCA CCA CCT CCA CCT TTA CCC

```

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

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

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

#### **MMP inhibítor-Fc.**

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

```

2308-66      GAA TAA CAT ATG TGC ACC ACC CAC TGG GGT TTC ACC CTG TGC
              GGT GGA GGC GGT GGG GAC AAA
1200-54      GTT ATT GCT CAG CGG TGG CA
  
```

Oligonukleotid 2269-69 prekrýva glycínový linker a Fc-časť templátu pomocou 24 nukleotidov, v PCR reakcii vznikajú dva gény, ktoré sú fúzované dohromady v správnom čítacom rámci.

Konečný PCR génový produkt (fúzny gén o úplnej dĺžke) bol naštiepený reštrikčnými endonukleázami NdeI a BamHI, potom bol ligovaný do vektora pAMG21 a týmto produktom sa transformovali kompetentie bunky *E.coli* kmeňa 2596, tak ako bolo popísané pre EMP-Fc v predchádzajúcom texte. Klony boli skúmané na schopnosť produkovať rekombinantný proteínový



produkt a zachovať génovú fúziu majúcu správnu nukleotidovú sekvenciu. Jeden z týchto klonov bol vybratý a označený Amgen kmeň #4598.

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

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

#### Zoznam skratiek

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

---

Ac	acetyl (používané k popisu acetylovaných zvyškov)
AcBpa	acetylovaný p-benzoyl-L-fenylalanín
ADCC	na protilátke závislá bunečná cytotoxicita
Aib	aminoizomaslová kyselina
bA	beta-alanín
Bpa	p-benzoyl-L-fenylalanín
BrAc	brómacetyl $\text{BrCH}_2\text{C}(\text{O})$
BSA	hovädzie sérum albumín
Bzl	benzyl
Cap	kaprilová kyselina
CTL	cytotoxické T lymfocyty
CTLA4	antigén 4 cytotoxických T lymfocytov
DARC	Duffyho antigénny receptor krvnej skupiny

DCC	dicyklohexylkarbodiimid
Dde	1-(4,4-dimetyl-2,6-dioxo-cyklohexylidín)etyl
EMP	mimetický peptid erythropoietínu
ESI-MS	elektrón-spray ionizačná hmotnostná spektrometria
EPO	erythropoietín
Fmoc	fluórenylmetoxykarbonyl
G-CSF	kolónie granulocytov stimulujúce faktor
GH	rastový hormón
HCT	hematokryt
HGB	hemoglobín
hGH	Ľudský rastový hormón
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
HPLC	kvapalinová vysokotlaková chromatografia
IL	interleukín
IL-R	interleukín receptor
IL-1R	interleukín-1 receptor
IL-1Ra	antagonista interleukínu-1 receptora
Lau	kyselina laurová
LPS	lipopolysacharid
LYMPH	lymfocyty
MALDI-MS	MALDI-hmotnostná spektrometria
Me	metyl
Meo	metoxy
MHC	hlavný histokompatibilný komplex
MMP	intracelulárna metaloproteináza
MMP1	inhibítor intracelulárnej metaloproteinázy
1-Nap	1-naftylalanín
NEUT	nutrofil
NGF	nervový rastový faktor
Nle	norleucín
NMP	N-metyl-2-pyrolidón
PAGE	polyakrylamidová elektroforéza
PBS	fosfátom pufrovaný fyziologický roztok
Pbf	2,2,4,6,7-pentadimetylhydrobenzofurán-5-sulfonyl

PCR	polymerázová reťazová reakcia
Pec	pipekolínová kyselina
PEG	polyetylénglykol
pGlu	pyroglutámová kyselina
Pic	pikolínová kyselina
PLT	krvné doštičky
pY	fosfotyrozín
RBC	červené krvinky
RBS	ribozóm väzné miesto
RT	izbová teplota (25 °C)
Sar	sarkozín
SDS	sódium dodecylsulfát
STK	serín-treonín kináza
t-Boc	terc-butoxykarbonyl
tBu	tercbutyl
TGF	tkanivový rastový faktor
THF	týmusový rastový faktor
TK	tyrozínkináza
TMP	mimetický peptid trombopoietínu
TRAIL	TNF- príbuzný- apoptózu indukujúci faktor
Trt	trityl
UK	urokináza
UKR	urokinázový receptor
VEGF	vaskulárny endoteliálny bunečný rastový faktor
VIP	vasoaktívny intestinálny peptid
WBC	biele krvinky

---

## SEZNAM SEKVENCÍ

- <110> LIU, CHUAN-FA  
FEIGE, ULRICH  
CHEETHAM, JANET  
BOONE, THOMAS CHARLES
- <120> MODIFIKOVANÉ PEPTIDY JAKO TERAPEUTICKÉ LÁTKY
- <130> A-527
- <140> JEŠTĚ NEOBDRŽEN  
<141> 1999-10-22
- <150> 60/105,371  
<151> 1998-10-23
- <160> 1133
- <170> PatentIn Ver. 2.1
- <210> 1  
<211> 684  
<212> DNA  
<213> LIDSKÁ
- <220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(684)
- <400> 1  
atg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc ctg 48  
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu  
1 5 10 15
- ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc 96  
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
20 25 30
- atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc 144  
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
35 40 45
- cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag 192  
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
50 55 60
- gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg 240

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

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 228 ...

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; LIDSKA

&lt;400&gt; 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys  
 225

<210> 3  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Umělá sekvence

<220>  
 <223> Popis umělé sekvence: PEGYLOVANÝ PEPTID

<400> 3  
 Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala  
 1 5 10 15

Arg Ala

<210> 4  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Umělá sekvence

<220>  
 <223> Popis umělé sekvence: PEGYLOVANÝ PEPTID

<400> 4  
 Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala  
 1 5 10 15

Arg Ala

<210> 5  
 <211> 794  
 <212> DNA  
 <213> Umělá sekvence

<220>  
 <223> Popis umělé sekvence: Fc-TMP

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (39)..(779)

<400> 5

tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacat atg gac aaa act cac aca 56

Met Asp Lys Thr His Thr

1

5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



170	175	180	
ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg			632
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp			
185	190	195	
cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac			680
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His			
200	205	210	
aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa ggt gga			728
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly			
215	220	225	230
ggt ggt ggt atc gaa ggt ccg act ctg cgt cag tgg ctg gct gct cgt			776
Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg			
235	240	245	
gct taatctcgag gatcc			794
Ala			
<210> 6			
<211> 247			
<212> PRT			
<213> Umělá sekvence			
<223> Popis umělé sekvence		:Fc-TMP	
<400> 6			
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu			
1	5	10	15
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu			
20	25	30	
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser			
35	40	45	
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu			
50	55	60	
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr			
65	70	75	80
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn			
85	90	95	
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro			

	100		105		110
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln	115		120		125
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val	130		135		140
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val	145		150		155 160
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		165		170	175
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		180		185	190
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val	195		200		205
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu	210		215		220
Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg	225		230		235 240
Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala					245

<210> 7

<211> 861

<212> DNA

<213> Umělá sekvence

<220>

<223> Popis umělé sekvence :Fc-TMP-TMP

<220>

<221> CDS

<222> (39)...(842)

<400> 7

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

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

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

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

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

gct ggt ggt gga ggt ggc ggc gga ggt att gag ggc cca acc ctt cgc 824  
 Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg  
 250 255 260

caa tgg ctt gca gca cgc gcataatctc gaggatccg 861  
 Gln Trp Leu Ala Ala Arg  
 265

<210> 8

<211> 268

<212> PRT

<213> Umělé sekvence

<223> Popis umělé sekvence:Fc-TMP-TMP

<400> 8

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 9

<211> 855

<212> DNA

<213> Umělá sekvence

<220>

<223> Popis umělé sekvence: TMP-TMP-Fc

<220>

<221> CDS

<222> (39)..(845)

<400> 9

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

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

185	190	195	
atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag			680
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys			
200	205	210	
acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc			728
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
215	220	225	230
aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca			776
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser			
235	240	245	
tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc			824
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser			
250	255	260	
ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatggatcc			855
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
265			

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 269

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Umělá sekvence

&lt;223&gt; Popis umělé sekvence: TMP-TMP-Fc

&lt;400&gt; 10

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 11

<211> 789

<212> DNA

<213> Umělá sekvence

<220>

<223> Popis umělé sekvence; TMP-FC

<220>

<221> CDS

<222> (39) (779)

<400> 11



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

aaa taatggatcc 789  
 Lys

<210> 12  
 <211> 247  
 <212> PRT  
 <213> Umělá sekvence  
 <223> Popis umělé sekvence.:TMP-Pc

<400> 12  
 Met Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala Gly  
 1 5 10 15

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

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 35 40 45

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 50 55 60

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 65 70 75 80

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 85 90 95

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 100 105 110

VI.

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 115 120 125

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 130 135 140

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 165 170 175

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 195 200 205

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 225 230 235 240

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 245

<210> 13

<211> 14

<212> PRT

<213> Umělá sekvence

<220>

<223> Popis umělé sekvence: TMP

<400> 13

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala

1

5

10

<210> 14

<211> 36

<212> PRT

<213> Umělá sekvence



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ggt ggt ggt gga ggt act tac tct tgc cac ttc ggc ccg ctg act tgg 776  
Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp  
235 240 245

ggt tgc aaa ccg cag ggt ggt taatctcgtg gatcc 812  
Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly  
250

&lt;210&gt; 16

&lt;211&gt; 253

&lt;212&gt; DRT

&lt;213&gt; Umělá sekvence

<223> Popis. umělá sekvence: F<sub>2</sub>-EMP

&lt;400&gt; 16

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

210	215	220
Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His		
225	230	235 240
Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly		
	245	250

<210> 17  
 <211> 807  
 <212> DNA  
 <213> Umělá sekvence

<220>  
 <223> Popis umělé sekvence

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (39)...(797)

<400> 17  
 tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacat atg gga ggt act tac tct 56  
Met Gly Gly Thr Tyr Ser  
1 5

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

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

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

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

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

ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac	344
---	-----

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr  
 90 95 100  
 aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac 392  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 105 110 115  
 tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc 440  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu  
 120 125 130  
 cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga 488  
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 135 140 145 150  
 gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag 536  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys  
 155 160 165  
 aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac 584  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 170 175 180  
 atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag 632  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 185 190 195  
 acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc 680  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 200 205 210  
 aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca 728  
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser  
 215 220 225 230  
 tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc 776  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 235 240 245  
 ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatggatcc 807  
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 250

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 253

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Umělá sekvence



<223> Popis umělé sekvence: EMP-Fc

<400> 18

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 19

<211> 881

<212> DNA

<213> Umělá sekvence

<220>

<223> Popis umělé sekvence: EMP-EMP-Fc

<220>

<221> CDS

<222> (41)..(871)

<400> 19

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

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

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

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

cac aca tgt cca cct tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca 247  
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser  
 55 60 65

gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg 295  
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg  
 70 75 80 85

acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct 343  
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro  
 90 95 100

gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc 391  
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

105	110	115	
aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc			439
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val			
120	125	130	
agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac			487
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr			
135	140	145	
aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc			535
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr			
150	155	160	165
atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg			583
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu			
170	175	180	
ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc			631
Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys			
185	190	195	
ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc			679
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
200	205	210	
aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac			727
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp			
215	220	225	
tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc			775
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser			
230	235	240	245
agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct			823
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala			
250	255	260	
ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa			871
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
265	270	275	
taatgatcc			881

&lt;210&gt; 20

&lt;211&gt; 277

&lt;212&gt; PRT

<213> Umělá sekvence

<223> Popis umělé sekvence: EMP-EMP-Fc

<400> 20

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys  
 275

<210> 21

<211> 884

<212> DNA

<213> Umělá sekvence

<220>

<223> Popis umělé sekvence: FC-EMP-EMP

<220>

<221> CDS

<222> (39)..(869)

<400> 21

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

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

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

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

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

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

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

taatctcgag gatcc

884

<210> 22

<211> 277

<212> PRT

<213> Umělá sekvence

<223> Popis umělé sekvence: Fc-EMP-EMP

<400> 22

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val





attgtttaac ataagtacct gtaggatcgt acaggtttac gcaagaaaat ggtttggtat 1260  
 agtcgattaa tcgatttgat tctagatttg ttttaactaa ttaaaggagg aataacatat 1320  
 ggttaacgcg ttggaattcg agctcactag tgtcgacctg cagggtacca tggagctta 1380  
 ctcgaggatc cgcggaaga agaagaaga gaagaaagcc cgaaaggaag ctgagttggc 1440  
 tgctgccacc gctgagcaat aactagcata accccttggg gcctctaac ggttcttgag 1500  
 ggtttttttg ctgaaaggag gaaccgctct tcacgctctt cacgc 1545

<210> 24

<211> 14

<212> PRT

<213> Umělá sekvence,

<220>

<223> ) Popis umělé sekvence: TPO-MIMETICKÝ

PEPTID

<400> 24

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Lys Ala

1

5

10

<210> 25

<211> 14

<212> PRT

<213> Umělá sekvence

<220>

<223> Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

PEPTID

<400> 25

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Ala Ala Arg Ala

1

5

10

<210> 26

<211> 29

<212> PRT

<213> Umělá sekvence

<220>

<223> Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

PEPTID

<220>

<223> Na místě 15, Xaa=a sekvence linkeru, 1 až 20 aminokyselina

<400> 26

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

Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala  
 20                                25

<210> 27

<211> 29

<212> PRT

<213> Umělá sekvence

<220>

<223> Popis umělé sekvence:TPO MIMETICKÝ PEPTID

<220>

<223> Na místě 15, Xaa=a sekvence linkeru, 1 až 20 aminokyselina

<400> 27

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

Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Lys Ala  
 20                                25

<210> 28

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Popis umělé sekvence:TPO MIMETICKÝ PEPTID

<220>

<223> Disulfidická vazba na místě 9 se zbytkem 24

<220>

<223> Disulfidická vazba na místě 24 se zbytkem 9

&lt;400&gt; 28

Ile Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala Xaa Ile  
 1 .5 10 15

Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala  
 20 25

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 31

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Umělá sekvence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

&lt;220&gt;

<223> Na místě 16 bromacetylová skupina navázána  
na vedlejší řetězec

&lt;400&gt; 29

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

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

&lt;210&gt; 30

&lt;211&gt; 31

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Umělá sekvence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

&lt;220&gt;

<223> Na místě 16 polyetylenglykol navázán  
na vedlejší řetězec

&lt;400&gt; 30 ...

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

WQ 007-102

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

&lt;210&gt; 31

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Umělá sekvence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

&lt;220&gt;

<223> Na místě 9 je disulfidická vazba na zbytek 9  
oddělené identické sekvence

&lt;400&gt; 31

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

Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala  
 20 25

&lt;210&gt; 32

&lt;211&gt; 29

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Umělá sekvence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

&lt;220&gt;

<223> Na místě 24 je disulfidická vazba na zbytek 9  
oddělené identické sekvence

&lt;400&gt; 32

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

Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Cys Leu Ala Ala Arg Ala  
 20 25

<210> 33

<211> 9

<212> PRT

<213> Umělá sekvence

<220>

<223> Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

<400> 33

Val Arg Asp Gln Ile Xaa Xaa Xaa Leu

1

5

<210> 34

<211> 6

<212> PRT

<213> Umělá sekvence

<220>

<223> Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

<400> 34

Thr Leu Arg Glu Trp Leu

1

5

<210> 35

<211> 10

<212> PRT

<213> Umělá sekvence

<220>

<223> Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

<400> 35

Gly Arg Val Arg Asp Gln Val Ala Gly Trp

1

5

10

<210> 36

<211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Umělá sekvence

<220>  
 <223> Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

<400> 36  
 Gly Arg Val Lys Asp Gln Ile Ala Gln Leu  
 1 5 10

<210> 37  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Umělá sekvence

<220>  
 <223> Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID  
 Umělá sekvence TPO-MIMETICKÝ PEPTID

<400> 37  
 Gly Val Arg Asp Gln Val Ser Trp Ala Leu  
 1 5 10

<210> 38  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Umělá sekvence

<220>  
 <223> Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

<400> 38  
 Glu Ser Val Arg Glu Gln Val Met Lys Tyr  
 1 5 10

<210> 39  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Umělá sekvence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

&lt;400&gt; 39

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

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Umělá sekvence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

&lt;400&gt; 40

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

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Umělá sekvence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Popis umělé sekvence: INTEGRIN - VAZEBNÝ PEPTID

&lt;400&gt; 41

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

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Umělá sekvence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

## PEPTID:

&lt;400&gt; 42

Gly Arg Val Arg Asp Gln Ile Trp Ala Ala Leu

1 5 10

&lt;210&gt; 43

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Umělá sekvence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

&lt;400&gt; 43

Ala Gly Val Arg Asp Gln Ile Leu Ile Trp Leu

1 5 10

&lt;210&gt; 44

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Umělá sekvence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

&lt;400&gt; 44

Gly Arg Val Arg Asp Gln Ile Met Leu Ser Leu

1 5 10

&lt;210&gt; 45

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Umělá sekvence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

&lt;400&gt; 45



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

<210> 46

<211> 10

<212> PRT

<213> Umělá sekvence

<220>

<223> Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

<400> 46

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

<210> 47

<211> 10

<212> PRT

<213> Umělá sekvence ence

<220>

<223> Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

<400> 47

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

<210> 48

<211> 10

<212> PRT

<213> Umělá sekvence

<220>

<223> Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

<400> 48

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

<210> 49

<211> 12

<212> PRT

<213> Umělá sekvence

<220>

<223> Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

<400> 49

Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu His Gly Gly Phe Cys

1

5

10

<210> 50

<211> 12

<212> PRT

<213> Umělá sekvence

<220>

<223> Popis umělé sekvence: Fc-TMP

<400> 50

Cys Thr Leu Arg Glu Trp Val Phe Ala Gly Leu Cys

1

5

10

<210> 51

<211> 13

<212> PRT

<213> Umělá sekvence

<220>

<223> Popis umělé sekvence: Fc-TMP

<400> 51

Cys Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ile Leu Leu Gly Met Cys

1

5

10

<210> 52

<211> 14

<212> PRT



<400> 55

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

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

<213> Umělá sekvence:

<220>

<223> Popis umělé sekvence: TPO-MIMETIC

<400> 56

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

<210> 57

<211> 11

<212> PRT

<213> Umělá sekvence:

<220>

<223> Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

<400> 57

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

<210> 58

<211> 12

<212> PRT

<213> Umělá sekvence:

<220>

<223> Popis umělé sekvence: TPO MIMETICKÝ PEPTID

<400> 58

Cys Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Cys



<210> 62  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 62

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

<210> 63  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 63

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

<210> 64  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 64

Arg Glu Gly Pro Arg Cys Val Met Trp Met  
1 5 10

<210> 65  
<211> 14

<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 65  
Cys Gly Thr Glu Gly Pro Thr Leu Ser Thr Trp Leu Asp Cys  
1 5 10

<210> 66  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 66  
Cys Glu Gln Asp Gly Pro Thr Leu Leu Glu Trp Leu Lys Cys  
1 5 10

<210> 67  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 67  
Cys Glu Leu Val Gly Pro Ser Leu Met Ser Trp Leu Thr Cys  
1 5 10

<210> 68  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC PEPTIDE

<400> 68

Cys Leu Thr Gly Pro Phe Val Thr Gln Trp Leu Tyr Glu Cys  
1 5 10

<210> 69

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC PEPTIDE

<400> 69

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

<210> 70

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC PEPTIDE

<400> 70

Cys Ala Asp Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Ile Ser Phe Cys  
1 5 10

<210> 71

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC PEPTIDE



<400> 71

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

<210> 72

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 72

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

<210> 73

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 73

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

<210> 74

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 74

Cys Xaa Xaa Glu Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Leu Xaa Xaa Cys



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

Pro Lys Asn

<210> 78  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 78

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

Arg Asp Thr

<210> 79  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 79

His Gly Arg Val Gly Pro Thr Leu Arg Glu Trp Lys Thr Gln Val Ala  
 1                      5                      10                      15

Thr Lys Lys

<210> 80  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 80

Thr	Ile	Lys	Gly	Pro	Thr	Leu	Arg	Gln	Trp	Leu	Lys	Ser	Arg	Glu	His
1				5					10					15	

Thr Ser

&lt;210&gt; 81

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 81

Ile	Ser	Asp	Gly	Pro	Thr	Leu	Lys	Glu	Trp	Leu	Ser	Val	Thr	Arg	Gly
1				5					10					15	

Ala Ser

&lt;210&gt; 82

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 82

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

His Ser

<210> 83  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 83  
 Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro  
 1 5 10

<210> 84  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 84  
 Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro Tyr Xaa  
 1 5 10 15

Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro  
 20 25

<210> 85  
 <211> 29  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
 PEPTIDE

<220>  
 <223> At position 15, Xaa=a linker sequence of 1 to 20  
 amino acids

<400> 85

Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro Xaa Tyr  
 1 5 10 15

Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro  
 20 25

<210> 86

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
 PEPTIDE

<220>

<223> At position 15 linked through epsilon amine to  
 lysyl, which is linked to a separate identical  
 sequence through that sequence's alpha amine

<400> 86

Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro  
 1 5 10

<210> 87

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 87

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

Pro Gln Gly Gly  
 20

<210> 88

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 88

Gly Gly Asp Tyr His Cys Arg Met Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys  
1 5 10 15

Pro Leu Gly Gly  
20

<210> 89

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 89

Gly Gly Val Tyr Ala Cys Arg Met Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Ser  
1 5 10 15

Pro Leu Gly Gly  
20

<210> 90

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 90

Val Gly Asn Tyr Met Cys His Phe Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg  
1 5 10 15

Pro Gly Gly Gly

20

<210> 91  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 91  
 Gly Gly Leu Tyr Leu Cys Arg Phe Gly Pro Val Thr Trp Asp Cys Gly  
 1 5 10 15

Tyr Lys Gly Gly  
 20

<210> 92  
 <211> 40  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 92  
 Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys  
 1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr  
 20 25 30

Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly  
 35 40

<210> 93  
 <211> 41  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence



W000.

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;220&gt;

<223> At position 21, Xaa=a linker sequence of 1 to 20  
amino acids

&lt;400&gt; 93

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

Pro Gln Gly Gly Xaa Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu  
20 25 30

Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly  
35 40

&lt;210&gt; 94

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 94

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

Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys  
20

&lt;210&gt; 95

&lt;211&gt; 46

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 95

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

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

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

<210> 96

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC  
 PEPTIDE

<220>

<223> At position 24, Xaa=a linker sequence of 1 to 20  
 amino acids

<400> 96

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

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

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

<210> 97

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
 PEPTIDE

<220>

<223> At position 22 linked through epsilon amine to  
 lysyl, which is linked to a separate identical

sequence through that sequence's alpha amine

<400> 97

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

Pro Gln Gly Gly Ser Ser  
                                   20

<210> 98

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
 PEPTIDE

<220>

<223> At position 23 biotin linked to the sidechain  
 through a linker

<400> 98

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

Pro Gln Gly Gly Ser Ser Lys  
                                   20

<210> 99

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:G-CSF MIMETIC  
 PEPTIDE

<220>

<223> At position 4 disulfide bond to residue 4 of a  
 separate identical sequence

<400> 99

Glu Glu Asp Cys Lys

W

CT

1

5

&lt;210&gt; 100

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:G-CSF MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;220&gt;

<223> At position 4, Xaa is an isoteric ethylene spacer  
linked to a separate identical sequence

&lt;400&gt; 100

Glu Glu Asp Xaa Lys

1

5

&lt;210&gt; 101

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:G-CSF MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At position 1, Xaa is a pyroglutamic acid residue

&lt;220&gt;

<223> At position 4, Xaa is an isoteric ethylene spacer  
linked to a separate identical sequence

&lt;400&gt; 101

Xaa Glu Asp Xaa Lys

1

5

&lt;210&gt; 102

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa is a picolinic acid residue

<220>

<223> At position 4, Xaa is an isoteric ethylene spacer  
linked to a separate identical sequence

<400> 102

Xaa Ser Asp Xaa Lys  
1 5

<210> 103

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 6, Xaa=a linker sequence of 1 to 20  
amino acids

<400> 103

Glu Glu Asp Cys Lys Xaa Glu Glu Asp Cys Lys  
1 5 10

<210> 104

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
PEPTIDE

<220>



<400> 107

Tyr Cys Phe Thr Asn Ser Glu Asn His Cys Tyr

1 5 10

<210> 108

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 108

Tyr Cys Phe Thr Arg Ser Glu Asn His Cys Tyr

1 5 10

<210> 109

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 109

Phe Cys Ala Ser Glu Asn His Cys Tyr

1 5

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 110

Tyr Cys Ala Ser Glu Asn His Cys Tyr

1 5

<210> 111  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 111  
Phe Cys Asn Ser Glu Asn His Cys Tyr  
1 5

<210> 112  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 112  
Phe Cys Asn Ser Glu Asn Arg Cys Tyr  
1 5

<210> 113  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 113  
Phe Cys Asn Ser Val Glu Asn Arg Cys Tyr  
1 5 10



<210> 114  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 114  
Tyr Cys Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Cys Phe  
1 5 10

<210> 115  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 115  
Phe Cys Val Ser Asn Asp Arg Cys Tyr  
1 5

<210> 116  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 116  
Tyr Cys Arg Lys Glu Leu Gly Gln Val Cys Tyr  
1 5 10

<210> 117  
<211> 9  
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ANTAGONIST

<400> 117

Tyr Cys Lys Glu Pro Gly Gln Cys Tyr  
1 5

<210> 118

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ANTAGONIST

<400> 118

Tyr Cys Arg Lys Glu Met Gly Cys Tyr  
1 5

<210> 119

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ANTAGONIST

<400> 119

Phe Cys Arg Lys Glu Met Gly Cys Tyr  
1 5

<210> 120

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ANTAGONIST

<400> 120

Tyr Cys Trp Ser Gln Asn Leu Cys Tyr  
1 5

<210> 121

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ANTAGONIST

<400> 121

Tyr Cys Glu Leu Ser Gln Tyr Leu Cys Tyr  
1 5 10

<210> 122

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ANTAGONIST

<400> 122

Tyr Cys Trp Ser Gln Asn Tyr Cys Tyr  
1 5

<210> 123

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ANTAGONIST

<400> 123

Tyr Cys Trp Ser Gln Tyr Leu Cys Tyr  
1 5

<210> 124

<211> 37  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 124

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Pro Xaa Xaa  
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 35

<210> 125  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:CTLA4-MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 125

Gly Phe Val Cys Ser Gly Ile Phe Ala Val Gly Val Gly Arg Cys  
 1 5 10 15

<210> 126  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:CTLA4-MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 126

Ala Pro Gly Val Arg Leu Gly Cys Ala Val Leu Gly Arg Tyr Cys  
 1 5 10 15

<210> 127

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:C3B ANTAGONIST

<400> 127

Ile Cys Val Val Gln Asp Trp Gly His His Arg Cys Thr Ala Gly His  
 1                    5                    10                    15

Met Ala Asn Leu Thr Ser His Ala Ser Ala Ile  
                   20                    25

<210> 128

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:C3B ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 128

Ile Cys Val Val Gln Asp Trp Gly His His Arg Cys Thr  
 1                    5                    10

<210> 129

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:C3B ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 129

Cys Val Val Gln Asp Trp Gly His His Ala Cys  
 1                    5                    10

<210> 130  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:MDM/HDM  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 130  
Thr Phe Ser Asp Leu Trp  
1 5

<210> 131  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:MDM/HDM  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 131  
Gln Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro  
1 5 10

<210> 132  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:MDM/HDM  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 132  
Gln Pro Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro  
1 5 10

<210> 133  
<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MDM/HDM  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 133

Gln Glu Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro  
1 5 10

<210> 134

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MDM/HDM  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 134

Gln Pro Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro  
1 5 10

<210> 135

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MDM/HDM  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 135

Met Pro Arg Phe Met Asp Tyr Trp Glu Gly Leu Asn  
1 5 10

<210> 136

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:C3B ANTAGONIST

<400> 136

Val Gln Asn Phe Ile Asp Tyr Trp Thr Gln Gln Phe  
 1                    5                    10

<210> 137

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MDM/HDM  
 ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 137

Thr Gly Pro Ala Phe Thr His Tyr Trp Ala Thr Phe  
 1                    5                    10

<210> 138

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MDM/HDM  
 ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 138

Ile Asp Arg Ala Pro Thr Phe Arg Asp His Trp Phe Ala Leu Val  
 1                    5                    10                    15

<210> 139

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MDM/HDM  
 ANTAGONIST PEPTIDE





<210> 143

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MDM/HDM  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 143

Gln Glu Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro  
1 5 10

<210> 144

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MDM/HDM  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 144

Gln Pro Thr Phe Ser Asp Leu Trp Lys Leu Leu Pro  
1 5 10

<210> 145

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MDM/HDM  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 145

Gln Glu Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro  
1 5 10

<210> 146  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:MDM/HDM  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 146  
Gln Pro Thr Phe Ser Asp Tyr Trp Lys Leu Leu Pro  
1 5 10

<210> 147  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:SELECTIN  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 147  
Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys  
1 5 10

<210> 148  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:SELECTIN  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 148  
Asp Ile Thr Trp Asp Glu Leu Trp Lys Ile Met Asn  
1 5 10

<210> 149  
<211> 12  
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SELECTIN  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 149

Asp Tyr Thr Trp Phe Glu Leu Trp Asp Met Met Gln  
1 5 10

<210> 150

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SELECTIN  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 150

Gln Ile Thr Trp Ala Gln Leu Trp Asn Met Met Lys  
1 5 10

<210> 151

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MDM/HDM  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 151

Asp Met Thr Trp His Asp Leu Trp Thr Leu Met Ser  
1 5 10

<210> 152

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MDM/HDM  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 152

Asp Tyr Ser Trp His Asp Leu Trp Glu Met Met Ser  
1 5 10

<210> 153

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MDM/HDM  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 153

Glu Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Glu Val Met Asn  
1 5 10

<210> 154

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MDM/HDM  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 154

His Val Ser Trp Glu Gln Leu Trp Asp Ile Met Asn  
1 5 10

<210> 155

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SELECTIN  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 155

His Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Arg Ile Met Thr  
1 5 10

<210> 156

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SELECTIN  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 156

Arg Asn Met Ser Trp Leu Glu Leu Trp Glu His Met Lys  
1 5 10

<210> 157

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SELECTIN

<400> 157

Ala Glu Trp Thr Trp Asp Gln Leu Trp His Val Met Asn Pro Ala Glu  
1 5 10 15

Ser Gln

<210> 158

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SELECTIN

<400> 158

His Arg Ala Glu Trp Leu Ala Leu Trp Glu Gln Met Ser Pro

1

5

10

&lt;210&gt; 159

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:SELECTIN  
ANTAGONIST PEPTIDE

&lt;400&gt; 159

Lys Lys Glu Asp Trp Leu Ala Leu Trp Arg Ile Met Ser Val

1

5

10

&lt;210&gt; 160

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence:SELECTIN

&lt;400&gt; 160

Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys

1

5

10

&lt;210&gt; 161

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence:SELECTIN

&lt;400&gt; 161

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys

1

5

10

&lt;210&gt; 162

<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SELECTIN

<400> 162

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys  
1 5 10

<210> 163

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SELECTIN  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 163

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys  
1 5 10

<210> 164

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:CALMODULIN  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 164

Ser Cys Val Lys Trp Gly Lys Lys Glu Phe Cys Gly Ser  
1 5 10

<210> 165

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence







<210> 172  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:CALMODULIN  
 ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 172

Ser Cys Val Arg Trp Gly Gln Leu Ser Ile Cys Gly Ser  
 1 5 10

<210> 173  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:CALMODULIN  
 ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 173

Leu Lys Lys Phe Asn Ala Arg Arg Lys Leu Lys Gly Ala Ile Leu Thr  
 1 5 10 15

Thr Met Leu Ala Lys  
 20

<210> 174  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:CALMODULIN

<400> 174

Arg Arg Trp Lys Lys Asn Phe Ile Ala Val Ser Ala Ala Asn Arg Phe  
 1 5 10 15





<400> 180

Ala Glu Trp Pro Ser Leu Thr Glu Ile Lys Thr Leu Ser His Phe Ser  
1 5 10 15

Val

<210> 181

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:CALMODULIN  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 181

Ala Glu Trp Pro Ser Pro Thr Arg Val Ile Ser Thr Thr Tyr Phe Gly  
1 5 10 15

Ser

<210> 182

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:CALMODULIN  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 182

Ala Glu Leu Ala His Trp Pro Pro Val Lys Thr Val Leu Arg Ser Phe  
1 5 10 15

Thr

<210> 183

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:CALMODULIN  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 183

Ala Glu Gly Ser Trp Leu Gln Leu Leu Asn Leu Met Lys Gln Met Asn  
1                    5                    10                    15

Asn

<210> 184

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:CALMODULIN  
ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 184

Ala Glu Trp Pro Ser Leu Thr Glu Ile Lys  
1                    5                    10

<210> 185

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial  
Sequence:VINCULIN-BINDING PEPTIDE

<400> 185

Ser Thr Gly Gly Phe Asp Asp Val Tyr Asp Trp Ala Arg Gly Val Ser  
1                    5                    10                    15

Ser Ala Leu Thr Thr Thr Leu Val Ala Thr Arg  
                  20                    25

<210> 186  
 <211> 27  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial  
 Sequence:VINCULIN-BINDING PEPTIDE

<400> 186  
 Ser Thr Gly Gly Phe Asp Asp Val Tyr Asp Trp Ala Arg Arg Val Ser  
 1 5 10 15  
 Ser Ala Leu Thr Thr Thr Leu Val Ala Thr Arg  
 20 25

<210> 187  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:VINCULIN  
 BINDING PEPTIDE

<400> 187  
 Ser Arg Gly Val Asn Phe Ser Glu Trp Leu Tyr Asp Met Ser Ala Ala  
 1 5 10 15  
 Met Lys Glu Ala Ser Asn Val Phe Pro Ser Arg Arg Ser Arg  
 20 25 30

<210> 188  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:VINCULIN  
 BINDING PEPTIDE

<400> 188  
 Ser Ser Gln Asn Trp Asp Met Glu Ala Gly Val Glu Asp Leu Thr Ala







<210> 194  
 <211> 34  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:C4BP-BINDING  
 PEPTIDE

<400> 194  
 Leu Val Thr Val Glu Lys Gly Ser Tyr Tyr Pro Gly Ser Gly Ile Ala  
 1 5 10 15  
 Gln Phe His Ile Asp Tyr Asn Asn Val Ser Ser Ala Glu Gly Trp His  
 20 25 30

Val Asn

<210> 195  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:C4BP-BINDING  
 PEPTIDE

<400> 195  
 Ser Gly Ile Ala Gln Phe His Ile Asp Tyr Asn Asn Val Ser  
 1 5 10

<210> 196  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:UKR ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 196  
 Ala Glu Pro Met Pro His Ser Leu Asn Phe Ser Gln Tyr Leu Trp Tyr



&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:UKR ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 199

Ala Glu Ser Ser Leu Trp Thr Arg Tyr Ala Trp Pro Ser Met Pro Ser  
1 5 10 15

Tyr

&lt;210&gt; 200

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:UKR ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 200

Ala Glu Trp His Pro Gly Leu Ser Phe Gly Ser Tyr Leu Trp Ser Lys  
1 5 10 15

Thr

&lt;210&gt; 201

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:UKR ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 201

Ala Glu Pro Ala Leu Leu Asn Trp Ser Phe Phe Phe Asn Pro Gly Leu  
1 5 10 15

His

<210> 202  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:UKR ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 202  
 Ala Glu Trp Ser Phe Tyr Asn Leu His Leu Pro Glu Pro Gln Thr Ile  
 1 5 10 15

Phe

<210> 203  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:UKR ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 203  
 Ala Glu Pro Leu Asp Leu Trp Ser Leu Tyr Ser Leu Pro Pro Leu Ala  
 1 5 10 15

Met

<210> 204  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:UKR ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 204  
 Ala Glu Pro Thr Leu Trp Gln Leu Tyr Gln Phe Pro Leu Arg Leu Ser



<220>

<223> Description of Artificial Sequence:UKR ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 207

Ala Glu Ser Ser Leu Trp Arg Ile Phe Ser Pro Ser Ala Leu Met Met  
1 5 10 15

Ser

<210> 208

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:UKR ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 208

Ala Glu Ser Leu Pro Thr Leu Thr Ser Ile Leu Trp Gly Lys Glu Ser  
1 5 10 15

Val

<210> 209

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:UKR ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 209

Ala Glu Thr Leu Phe Met Asp Leu Trp His Asp Lys His Ile Leu Leu  
1 5 10 15

Thr



<210> 210  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:UKR ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 210  
 Ala Glu Ile Leu Asn Phe Pro Leu Trp His Glu Pro Leu Trp Ser Thr  
 1 5 10 15  
 Glu

<210> 211  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:UKR ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 211  
 Ala Glu Ser Gln Thr Gly Thr Leu Asn Thr Leu Phe Trp Asn Thr Leu  
 1 5 10 15  
 Arg

<210> 212  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<220>  
 <223> At position 1, Xaa is V, L, I, E, P, G, Y, M, T,

or D

<220>

<223> At position 2, Xaa is Y, W or F

<220>

<223> At position 3, Xaa is E, F, V, W or Y

<220>

<223> At position 5, Xaa is P or azetidine

<220>

<223> At position 7, Xaa is S, A, V or L

<220>

<223> At position 8, Xaa is M, F, V, R, Q, K, T, S, D,  
L, I or E

<220>

<223> At position 9, Xaa is E, L, W, V, H, I, G, A, D,  
L, Y, N, Q or P

<400> 212

Xaa Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa

1

5

<210> 213

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 213

Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Tyr Tyr Trp Gln Pro

1

5

10

15

Tyr Ala Leu Pro Leu

20

<210> 214

<211> 18





<400> 219

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr  
1 5 10

<210> 220

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 220

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln His Tyr  
1 5 10

<210> 221

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 221

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 222

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, optionally acetylated at N-terminus

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 222

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 223

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 11, Xaa=azetidine

<400> 223

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Pro Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 224

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 224

Phe Ala Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 225

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 225

Phe Glu Trp Ala Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1                    5                    10

<210> 226

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 226

Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1                    5                    10

<210> 227

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 227.

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 228

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, optionally acetylated at N-terminus

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 228

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 229

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 6, products="MeGly"

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 229

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Trp Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10



<210> 230  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>  
<223> At position 6, Xaa=MeGly

<220>  
<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 230  
Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Trp Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 231  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 231  
Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Pro Tyr  
1 5 10

<210> 232  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 232  
Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Trp Gln Pro Tyr

1

5

10

<210> 233  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

&lt;400&gt; 233

Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Trp Gln Pro Tyr  
 1                           5                           10

<210> 234  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

&lt;220&gt;

<223> At position 5, Xaa=pipecolic acid

&lt;220&gt;

<223> At position 10, Xaa=azetidine

&lt;400&gt; 234

Phe Glu Trp Thr Xaa Val Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
 1                           5                           10

<210> 235  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<220>

<223> At position 5, Xaa=pipecolic acid

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 235

Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 236

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 6, Xaa=Aib

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 236

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 237

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 5, Xaa=MeGly

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 237

Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 238

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 11, amino group added at C-terminus

<400> 238.

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr  
1 5 10

<210> 239

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 11, amino group added at C-terminus

<400> 239.

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln His Tyr  
1 5 10

<210> 240

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<220>

<223> At position 11 amino group added at C-terminus

<400> 240

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr

1

5

10

<210> 241

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, optionally acetylated at  
N-terminus

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<220>

<223> At position 11 amino group added at C-terminus

<400> 241

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr

1

5

10

<210> 242

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST

## PEPTIDE

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At position-8, Xaa is a phyosphotyrosyl residue

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At position 10, Xaa is an azetidine residue

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At position 11, amino group added at C-terminus

&lt;400&gt; 242

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Trp	Xaa	Gln	Xaa	Tyr
1				5					10	

&lt;210&gt; 243

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At position 10, Xaa is an azetidine residue

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At position 11 amino group added at C-terminus

&lt;400&gt; 243

Phe	Ala	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Trp	Gln	Xaa	Tyr
1				5					10	

&lt;210&gt; 244

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;220&gt;

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<220>

<223> At position 11 amino group added at C-terminus

<400> 244

Phe.Glu Trp Ala Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 245

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<220>

<223> At position 11 amino group added at C-terminus

<400> 245

Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 246

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<220>

<223> At position 11 amino group added at C-terminus

<400> 246

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 247

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1 acetylated at N-terminus

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidone residue

<220>

<223> At position 11 amino group added at C-terminus

<400> 247

Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 248

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 6, D amino acid residue

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidone residue

<220>

<223> At position 11 amino group added at C-terminus

<400> 248



Phe Glu Trp Thr Pro Ala Trp Tyr Gln Xaa Tyr  
 1                    5                    10

<210> 249

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<220>

<223> At position 6, Xaa is a sarcosine residue

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<220>

<223> At position 11 amino group added at C-terminus

<400> 249

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Trp Tyr Gln Xaa Tyr  
 1                    5                    10

<210> 250

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<220>

<223> At position 11 amino group added at C-terminus

<400> 250

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Pro Tyr  
 1                    5                    10

<210> 251

<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 11 amino group added at C-terminus

<400> 251

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Trp Gln Pro Tyr  
1 5 10

<210> 252

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 11 amino group added at C-terminus

<400> 252

Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Trp Gln Pro Tyr  
1 5 10

<210> 253

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 6, D amino acid residue

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<220>

<223> At position 11, amino group added at C-terminus

<400> 253

Phe Glu Trp Thr Pro Val Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
 1                      5                                      10

<210> 254

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<220>

<223> At position 5, Xaa is a pipercolic acid residue

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<220>

<223> At position 11, amino group added at C-terminus

<400> 254

Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
 1                      5                                      10

<210> 255

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<220>

<223> At position 6, Xaa=pipecolic acid

<220>



<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa is a 1-naphthylalanine residue

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<220>

<223> At position 11, amino group added at C-terminus

<400> 258

Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 259

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is a azetidine residue

<220>

<223> At position 11, amino group added at C-terminus

<400> 259

Tyr Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 260

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST





<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 265

Arg Lys Gln Asp Lys

1 5

<210> 266

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 266

Asn Arg Lys Gln Asp Lys

1 5

<210> 267

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 267

Arg Lys Gln Asp Lys Arg

1 5

<210> 268

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST



## PEPTIDE

&lt;400&gt; 268

Glu Asn Arg Lys Gln Asp Lys Arg Phe  
1 5

&lt;210&gt; 269

&lt;211&gt; 6

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 269

Val Thr Lys Phe Tyr Phe  
1 5

&lt;210&gt; 270

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 270

Val Thr Lys Phe Tyr  
1 5

&lt;210&gt; 271

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 271

Val Thr Asp Phe Tyr

1 5

<210> 272

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 272

Ser Gly Ser Gly Val Leu Lys Arg Pro Leu Pro Ile Leu Pro Val Thr

1 5 10 15

Arg

<210> 273

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MCA/MCP  
PROTEASE INHIBITOR PEPTIDE

<400> 273

Arg Trp Leu Ser Ser Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Leu Pro Pro Arg

1 5 10 15

Thr

<210> 274

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MCA/MCP  
PROTEASE



<211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MCA/MCP  
 PROTEASE INHIBITOR PEPTIDE

<400> 277

Gly Ser Gly Ser Ser Gly Val Arg Met Tyr Pro Lys Leu Pro Pro His  
 1 5 10 15

Trp Ser Met Ala  
 20

<210> 278  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MCA/MCP  
 PROTEASE INHIBITOR PEPTIDE

<400> 278

Gly Ser Gly Ser Ser Ser Met Arg Met Val Pro Thr Ile Pro Gly Ser  
 1 5 10 15

Ala Lys His Gly  
 20

<210> 279  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:ANTI-HBV  
 PEPTIDE

<400> 279

Leu Leu Gly Arg Met Lys  
 1 5

<210> 280

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:ANTI-HBV  
PEPTIDE

<400> 280

Ala Leu Leu Gly Arg Met Lys Gly

1 5

<210> 281

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:ANTI-HBV  
PEPTIDE

<400> 281

Leu Asp Pro Ala Phe Arg

1 5

<210> 282

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 282

Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro

1 5

<210> 283

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 283

Arg Glu Leu Pro Pro Leu Pro

1

5

<210> 284

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MSH3 ANTAGONIST

<400> 284

Ser Pro Leu Pro Pro Leu Pro

1

5

<210> 285

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 285

Gly Pro Leu Pro Pro Leu Pro

1

5

<210> 286

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 286

Arg Pro Leu Pro Ile Pro Pro

1

5

<210> 287

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MAST CELL  
ANTAGONISTS/MAST CELL PROTEASE INHIBITOR

<400> 287

Arg Pro Leu Pro Ile Pro Pro

1

5

<210> 288

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 288

Arg Arg Leu Pro Pro Thr Pro

1

5

<210> 289

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 289

Arg Gln Leu Pro Pro Thr Pro

1

5

<210> 290  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 290  
Arg Pro Leu Pro Ser Arg Pro  
1 5

<210> 291  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 291  
Arg Pro Leu Pro Thr Arg Pro  
1 5

<210> 292  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 292  
Ser Arg Leu Pro Pro Leu Pro  
1 5

<210> 293  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence



<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 293

Arg Ala Leu Pro Ser Pro Pro  
1 5

<210> 294

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 294

Arg Arg Leu Pro Arg Thr Pro  
1 5

<210> 295

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 295

Arg Pro Val Pro Pro Ile Thr  
1 5

<210> 296

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 296...

Ile Leu Ala Pro Pro Val Pro  
1 5

<210> 297  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 297

Arg Pro Leu Pro Met Leu Pro

1 5

<210> 298  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 298

Arg Pro Leu Pro Ile Leu Pro

1 5

<210> 299  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 299

Arg Pro Leu Pro Ser Leu Pro

1 5

<210> 300  
<211> 7  
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 300

Arg Pro Leu Pro Ser Leu Pro

1

5

<210> 301

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 301

Arg Pro Leu Pro Met Ile Pro

1

5

<210> 302

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 302

Arg Pro Leu Pro Leu Ile Pro

1

5

<210> 303

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 303

Arg Pro Leu Pro Pro Thr Pro  
1 5

<210> 304

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 304

Arg Ser Leu Pro Pro Leu Pro  
1 5

<210> 305

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 305

Arg Pro Gln Pro Pro Pro Pro  
1 5

<210> 306

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 306

Arg Gln Leu Pro Ile Pro Pro  
1 5

<210> 307

<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 307

Xaa Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Xaa Pro  
1 5 10

<210> 308

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 308

Xaa Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Ile Pro Xaa Xaa  
1 5 10

<210> 309

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 309

Xaa Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Xaa Xaa  
1 5 10

<210> 310

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 310

Arg Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Xaa Pro  
1 5 10

<210> 311

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 311

Arg Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro Pro Pro  
1 5 10

<210> 312

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 312

Pro Pro Pro Tyr Pro Pro Pro Pro Ile Pro Xaa Xaa  
1 5 10

<210> 313

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 313

Pro Pro Pro Tyr Pro Pro Pro Pro Val Pro Xaa Xaa  
1 5 10

<210> 314

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 314

Leu Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Xaa Xaa Pro

1

5

10

<210> 315

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<220>

<223> At position 1, Xaa is an aliphatic amino acid residue

<400> 315

Xaa Xaa Xaa Arg Pro Leu Pro Xaa Leu Pro

1

5

10

<210> 316

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<220>

<223> At position 4, Xaa is an aromatic amino acid residue

<220>

<223> At position 9, Xaa is an aliphatic amino acid residue







<220>

<223> At position 2, Xaa is an aromatic amino acid residue

<400> 321

Xaa Xaa Asp Xaa Pro Leu Pro Xaa Leu Pro  
1 5 10

<210> 322

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:INHIBITOR OF PLATELET AGGREGATION

<400> 322

Cys Xaa Xaa Arg Gly Asp Cys  
1 5

<210> 323

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SRC ANTAGONIST

<400> 323

Arg Pro Leu Pro Pro Leu Pro  
1 5

<210> 324

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SRC ANTAGONIST

<400> 324

Pro Pro Val Pro Pro Arg  
 1 5

<210> 325  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:ANTI-CANCER  
 PEPTIDE

<400> 325  
 Xaa Phe Xaa Asp Xaa Trp Xaa Xaa Leu Xaa Xaa  
 1 5 10

<210> 326  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:p16-MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 326  
 Lys Ala Cys Arg Arg Leu Phe Gly Pro Val Asp Ser Glu Gln Leu Ser  
 1 5 10 15

Arg Asp Cys Asp  
 20

<210> 327  
 <211> 20  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:p16-MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 327

Arg Glu Arg Trp Asn Phe Asp Phe Val Thr Glu Thr Pro Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Asp Phe Ala Trp ..  
 20

<210> 328

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:p16-MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 328

Lys Arg Arg Gln Thr Ser Met Thr Asp Phe Tyr His Ser Lys Arg Arg  
 1 5 10 15

Leu Ile Phe Ser  
 20

<210> 329

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SH3 ANTAGONIST

<400> 329

Thr Ser Met Thr Asp Phe Tyr His Ser Lys Arg Arg Leu Ile Phe Ser  
 1 5 10 15

Lys Arg Lys Pro  
 20

<210> 330

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:p16-MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 330

Arg Arg Leu Ile Phe

1 5

&lt;210&gt; 331

&lt;211&gt; 36

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:p16-MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 331

Lys Arg Arg Gln Thr Ser Ala Thr Asp Phe Tyr His Ser Lys Arg Arg

1 5 10 15

Leu Ile Phe Ser Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met

20 25 30

Lys Trp Lys Lys

35

&lt;210&gt; 332

&lt;211&gt; 24

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:p16-MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 332

Lys Arg Arg Leu Ile Phe Ser Lys Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln

1 5 10 15

Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys

20

<210> 333

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:POLYGLYCINE  
LINKER

<400> 333

Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Gly

1

5

<210> 334

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:POLYGLYCINE  
LINKER

<400> 334

Gly Gly Gly Asn Gly Ser Gly Gly

1

5

<210> 335

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:POLYGLYCINE  
LINKER

<400> 335

Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly

1

5

<210> 336

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:FC PCR PRIMER

<400> 336

Gly Pro Asn Gly Gly  
1 5

<210> 337

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC

<400> 337

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

Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ile Glu Gly Pro  
20 25 30

Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala  
35 40

<210> 338

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC

<400> 338

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

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

Ala Ala Arg Ala Gly Gly Gly Gly Phe

35

40

<210> 339  
 <211> 50  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC

<400> 339

Phe Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro  
 1 5 10 15

Leu Thr Trp Val Cys Lys Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly  
 20 25 30

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

Gly Gly  
 50

<210> 340  
 <211> 50  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC

<400> 340

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

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

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

Gly Phe  
 50



<210> 341  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC  
 PEPTIDES

<400> 341

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

Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala  
 20 25

<210> 342  
 <211> 29  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC

<400> 342

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

Glu Gly Pro Thr Leu Arg Gln Trp Leu Ala Ala Arg Ala  
 20 25

<210> 343  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC

<400> 343

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

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

<210> 344

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC

<400> 344

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

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

<210> 345

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO-MIMETIC

<400> 345

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

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

<210> 346

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SOMATOSTATIN/  
CORTISTATIN-MIMETIC PEPTIDE

<400> 476

Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys  
1 5 10

<210> 477

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SOMATOSTATIN/  
CORTISTATIN-MIMETIC PEPTIDE

<400> 477

Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys  
1 5 10 15

<210> 478

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SOMATOSTATIN/  
CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

<400> 478

Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys  
1 5 10

<210> 479

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SOMATOSTATIN/

## CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

&lt;400&gt; 479

Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys  
1 5 10

&lt;210&gt; 480

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:SOMATOSTATIN/  
CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

&lt;400&gt; 480

Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys  
1 5 10 15

&lt;210&gt; 481

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:SOMATOSTATIN/  
CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

&lt;400&gt; 481

Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys  
1 5 10 15

&lt;210&gt; 482

&lt;211&gt; 13

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:SOMATOSTATIN/  
CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

&lt;400&gt; 482

Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys  
1 5 10

<210> 483

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SOMATOSTATIN/  
CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

<400> 483

Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys  
1 5 10 15

<210> 484

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Fc-TMP

<400> 484

Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys  
1 5 10

<210> 485

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SOMATOSTATIN/  
CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

<400> 485

Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys  
1 5 10

<210> 486  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: SOMATOSTATIN/  
 CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

<400> 486  
 Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
 1 5 10 15

Lys

<210> 487  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: SOMATOSTATIN/  
 CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

<400> 487  
 Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys  
 1 5 10 15

<210> 488  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence: SOMATOSTATIN/  
 CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

<400> 488  
 Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys  
 1 5 10

<210> 489

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: SOMATOSTATIN/  
CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

<400> 489

Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
1 5 10 15

<210> 490

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: SOMATOSTATIN/  
CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

<400> 490

Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
1 5 10

<210> 491

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: SOMATOSTATIN/  
CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

<400> 491

Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
1 5 10

<210> 492

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SOMATOSTATIN/  
CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

<400> 492

Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
1 5 10 15

Lys

<210> 493

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SOMATOSTATIN/  
CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

<400> 493

Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys  
1 5 10 15

<210> 494

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:SOMATOSTATIN/  
CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

<400> 494

Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys Lys  
1 5 10

<210> 495

<211> 16



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: SOMATOSTATIN/  
CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

<400> 495

Asp Arg Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
1 5 10 15

<210> 496

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: SOMATOSTATIN/  
CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

<400> 496

Met Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
1 5 10

<210> 497

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: SOMATOSTATIN/  
CORTISTATIN MIMETIC PEPTIDE

<400> 497

Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys  
1 5 10

<210> 498

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:CAP37  
MIMETIC/LPS BINDING PEPTIDE

&lt;400&gt; 498

Asn Gln Gly Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe  
1                   5                   10                   15

Val Met Thr Ala Ala Ser Cys Phe Gln  
                  20                   25

&lt;210&gt; 499

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:CAP37  
MIMETIC/LPS BINDING PEPTIDE

&lt;400&gt; 499

Arg His Phe Cys Gly Gly Ala Leu Ile His Ala Arg Phe Val Met Thr  
1                   5                   10                   15

Ala Ala Ser Cys  
                  20

&lt;210&gt; 500

&lt;211&gt; 27

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:CAP37  
MIMETIC/LPS BINDING PEPTIDE

&lt;400&gt; 500

Gly Thr Arg Cys Gln Val Ala Gly Trp Gly Ser Gln Arg Ser Gly Gly  
1                   5                   10                   15

Arg Leu Ser Arg Phe Pro Arg Phe Val Asn Val  
                  20                   25

<210> 501  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:VEGF-ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 501  
Gly Glu Arg Trp Cys Phe Asp Gly Pro Arg Ala Trp Val Cys Gly Trp  
1 5 10 15

Glu Ile

<210> 502  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:VEGF ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 502  
Glu Glu Leu Trp Cys Phe Asp Gly Pro Arg Ala Trp Val Cys Gly Tyr  
1 5 10 15

Val Lys

<210> 503  
<211> 33  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:ANTIPATHOGENIC  
PEPTIDE

<400> 503  
Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys

1                            5                            10                            15  
 Thr Leu Leu Ser Ala Val Gly Ser Ala Leu Ser Ser Ser Gly Gly Gln  
                               20                                 25                                 30

Gln

&lt;210&gt; 504

&lt;211&gt; 33

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:ANTIPATHOGENIC  
PEPTIDE

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At positions 7, 18 and 19, D amino acid residue

&lt;400&gt; 504

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys  
 1                            5                            10                            15

Thr Leu Leu Ser Ala Val Gly Ser Ala Leu Ser Ser Ser Gly Gly Gln  
                               20                                 25                                 30

Glu

&lt;210&gt; 505

&lt;211&gt; 22

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:ANTIPATHOGENIC  
PEPTIDE

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At positions 18 and 19, D amino acid residues

&lt;400&gt; 505

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys

1                    5                    10                    15

Thr Leu Leu Ser Ala Val  
                                 20

<210> 506  
 <211> 22  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<220>  
 <223> At positions 7, 18 and 19, D amino acid residues

<400> 506  
 Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe Lys  
       1                    5                    10                    15

Thr Leu Leu Ser Ala Val  
                                 20

<210> 507  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<220>  
 <223> At positions 8, 19 and 20, D amino acid residues

<400> 507  
 Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu Phe  
       1                    5                    10                    15

Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val  
                                 20

<210> 508  
 <211> 24  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<220>  
 <223> At positions 9, 20 and 21, D amino acid residues

<400> 508  
 Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu  
 1                      5                      10                      15

Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val  
 20

<210> 509  
 <211> 24  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<220>  
 <223> At positions 9, 20 and 21, D amino acid residues

<400> 509  
 Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro Leu  
 1                      5                      10                      15

Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val  
 20

<210> 510  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC PEPTIDE

<220>

<223> At position 7, D amino acid residue

<400> 510

Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser  
 1 5 10

<210> 511

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC PEPTIDE

<400> 511

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu  
 1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln  
 20 25

<210> 512

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC PEPTIDE

<220>

<223> At positions 5, 8, 17 and 23, D amino acid residues

<400> 512

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu  
 1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln  
                   20                                  25

<210> 513

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<220>

<223> At positions 5, 8, 17 and 23, D amino acid  
 residues

<400> 513

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu  
   1                                  5                                  10                                  15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln  
                   20                                  25

<210> 514

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<220>

<223> At positions 5, 8, 17 and 21, D amino acid  
 residues

<400> 514

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu  
   1                                  5                                  10                                  15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg  
                   20



<210> 515  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<220>  
<223> At positions 2, 5, 14 and 18, D amino acid  
residues

<400> 515  
Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu Ile Ser Trp  
1 5 10 15

Ile Lys Arg

<210> 516  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<220>  
<223> At positions 3, 4, 8 and 10, D amino acid residues

<400> 516  
Lys Leu Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys  
1 5 10

<210> 517  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC

## PEPTIDE

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At positions 3, 4, 8 and 10, D amino acid residues

&lt;400&gt; 517

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys

1

5

10

&lt;210&gt; 518

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At positions 3, 4, 8 and 10, D amino acid residues

&lt;400&gt; 518

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys

1

5

10

&lt;210&gt; 519

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 519

Lys Lys Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Lys Lys

1

5

10

&lt;210&gt; 520

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 520

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys  
1 5 10

<210> 521

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 521

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys  
1 5 10

<210> 522

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 522

Lys Leu Leu Leu Leu Lys  
1 5

<210> 523

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC

## PEPTIDE

&lt;400&gt; 523

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys

1

5

&lt;210&gt; 524

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC

PEPTIDE

&lt;400&gt; 524

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys

1

5

10

&lt;210&gt; 525

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC

PEPTIDE

&lt;400&gt; 525

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys

1

5

10

&lt;210&gt; 526

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC

PEPTIDE

&lt;400&gt; 526

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys  
1 5 10

<210> 527

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 527

Lys Ala Ala Ala Lys Ala Ala Ala Lys Ala Ala Lys  
1 5 10

<210> 528

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 528

Lys Val Val Val Lys Val Val Val Lys Val Val Lys  
1 5 10

<210> 529

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 529 ...

Lys Val Val Val Lys Val Lys Val Lys Val Val Lys  
1 5 10

<210> 530  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 530

Lys Val Val Val Lys Val Lys Val Lys Val Lys  
1 5 10

<210> 531  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 531

Lys Val Val Val Lys Val Lys Val Lys Val Val Lys  
1 5 10

<210> 532  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 532

Lys Leu Ile Leu Lys Leu  
1 5

<210> 533

<211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 533

Lys Val Leu His Leu Leu  
1 5

<210> 534

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 534

Leu Lys Leu Arg Leu Leu  
1 5

<210> 535

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 535

Lys Pro Leu His Leu Leu  
1 5

<210> 536

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 536

Lys Leu Ile Leu Lys Leu Val Arg  
1 5

<210> 537

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 537

Lys Val Phe His Leu Leu His Leu  
1 5

<210> 538

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 538

His Lys Phe Arg Ile Leu Lys Leu  
1 5

<210> 539

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC



## PEPTIDE

&lt;400&gt; 539

Lys Pro Phe His Ile Leu His Leu

1

5

&lt;210&gt; 540

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 540

Lys Ile Ile Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Ile Lys

1

5

10

&lt;210&gt; 541

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 541

Lys Ile Ile Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Ile Lys

1

5

10

&lt;210&gt; 542

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 542

Lys Ile Ile Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Ile Lys  
1 5 10

<210> 543

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 543

Lys Ile Pro Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Pro Lys  
1 5 10

<210> 544

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 544

Lys Ile Pro Ile Lys Ile Lys Ile Lys Ile Val Lys  
1 5 10

<210> 545

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 545

Arg Ile Ile Ile Arg Ile Arg Ile Arg Ile Ile Arg  
1 5 10

<210> 546

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 546

Arg Ile Ile Ile Arg Ile Arg Ile Arg Ile Ile Arg

1 5 10

<210> 547

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 547

Arg Ile Ile Ile Arg Ile Arg Ile Arg Ile Ile Arg

1 5 10

<210> 548

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 548

Arg Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg

1 5 10

<210> 549

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 549

Arg Ile Ile Val Arg Ile Arg Leu Arg Ile Ile Arg  
1 5 10

<210> 550

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 550

Arg Ile Gly Ile Arg Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg  
1 5 10

<210> 551

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 551

Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg  
1 5 10

<210> 552

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 552

Arg Ile Ala Val Lys Trp Arg Leu Arg Phe Ile Lys  
1                   5                   10

<210> 553

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 553

Lys Ile Gly Trp Lys Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg  
1                   5                   10

<210> 554

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 554

Lys Lys Ile Gly Trp Leu Ile Ile Arg Val Arg Arg  
1                   5                   10

<210> 555

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC

## PEPTIDE

&lt;400&gt; 555

Arg Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg  
1 5 10

&lt;210&gt; 556

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 556

Arg Ile Ile Val Arg Ile Arg Leu Arg Ile Ile Arg Val Arg  
1 5 10

&lt;210&gt; 557

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 557

Arg Ile Gly Ile Arg Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg Arg Val  
1 5 10

&lt;210&gt; 558

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 558

Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ala Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg  
1 5 10 15

<210> 559

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 559

Arg Ile Ile Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu  
1 5 10 15

<210> 560

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 560

Lys Ile Gly Ile Lys Ala Arg Val Arg Ile Ile Arg Val Lys Ile Ile  
1 5 10 15

<210> 561

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 561

Arg Ile Ile Val His Ile Arg Leu Arg Ile Ile His His Ile Arg Leu  
1 5 10 15

<210> 562  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 562

His Ile Gly Ile Lys Ala His Val Arg Ile Ile Arg Val His Ile Ile  
1                    5                    10                    15

<210> 563  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 563

Arg Ile Tyr Val Lys Ile His Leu Arg Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu  
1                    5                    10                    15

<210> 564  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 564

Lys Ile Gly His Lys Ala Arg Val His Ile Ile Arg Tyr Lys Ile Ile  
1                    5                    10                    15

<210> 565



<211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 565  
 Arg Ile Tyr Val Lys Pro His Pro Arg Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu  
 1 5 10 15

<210> 566  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 566  
 Lys Pro Gly His Lys Ala Arg Pro His Ile Ile Arg Tyr Lys Ile Ile  
 1 5 10 15

<210> 567  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 567  
 Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg  
 1 5 10 15

Lys Ile Val

<210> 568

<211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 568  
 Arg Ile Ile Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu  
 1 5 10 15

Ile Lys Lys

<210> 569  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 569  
 Lys Ile Gly Trp Lys Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg Val Lys Ile Gly  
 1 5 10 15

Arg Leu Arg

<210> 570  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 570  
 Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg  
 1 5 10 15

Lys Ile Val Lys Val Lys Arg Ile Arg  
 20 25

<210> 571  
 <211> 26  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 571  
 Arg Phe Ala Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu  
 1 5 10 15

Ile Lys Lys Ile Arg Lys Arg Val Ile Lys  
 20 25

<210> 572  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 572  
 Lys Ala Gly Trp Lys Leu Arg Val Arg Ile Ile Arg Val Lys Ile Gly  
 1 5 10 15

Arg Leu Arg Lys Ile Gly Trp Lys Lys Arg Val Arg Ile Lys  
 20 25 30

<210> 573  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC

## PEPTIDE

&lt;400&gt; 573

Arg Ile Tyr Val Lys Pro His Pro Arg Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu  
 1                   5                   10                   15

&lt;210&gt; 574

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

&lt;400&gt; 574

Lys Pro Gly His Lys Ala Arg Pro His Ile Ile Arg Tyr Lys Ile Ile  
 1                   5                   10                   15

&lt;210&gt; 575

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

&lt;400&gt; 575

Lys Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg Ile Arg  
 1                   5                   10                   15

Lys Ile Val

&lt;210&gt; 576

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC

## PEPTIDE

&lt;400&gt; 576

Arg Ile Ile Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile Arg Leu  
 1                      5                      10                      15

Ile Lys Lys

&lt;210&gt; 577

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

&lt;400&gt; 577

Arg Ile Tyr Val Ser Lys Ile Ser Ile Tyr Ile Lys Lys Ile Arg Leu  
 1                      5                      10                      15

&lt;210&gt; 578

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

&lt;400&gt; 578

Lys Ile Val Ile Phe Thr Arg Ile Arg Leu Thr Ser Ile Arg Ile Arg  
 1                      5                      10                      15

Ser Ile Val

&lt;210&gt; 579

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 579

Lys Pro Ile His Lys Ala Arg Pro Thr Ile Ile Arg Tyr Lys Met Ile  
1                    5                    10                    15

<210> 580

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, disulfide bond to position 26

<220>

<223> At position 26, disulfide bond to position 1

<400> 580

Xaa Cys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro  
1                    5                    10                    15

Leu Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val Cys  
                  20                    25

<210> 581

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 581

Cys Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser Pro  
1                    5                    10                    15

Leu Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val Cys  
 20 25

<210> 582

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<400> 582

Cys Lys Lys Lys Gly Phe Phe Ala Leu Ile Pro Lys Ile Ile Ser Ser  
 1 5 10 15

Pro Leu Phe Lys Thr Leu Leu Ser Ala Val Cys  
 20 25

<210> 583

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, disulfide bond to position 17

<220>

<223> At position 17, disulfide bond to position 1

<400> 583

Xaa Cys Arg Ile Val Ile Arg Ile Arg Ile Arg Leu Ile Arg Ile Arg  
 1 5 10 15

Cys

<210> 584

<211> 19  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, disulfide bond to position 19

<220>

<223> At position 19, disulfide bond to position 1

<400> 584

Xaa Cys Lys Pro Gly His Lys Ala Arg Pro His Ile Ile Arg Tyr Lys  
 1 5 10 15

Ile Ile Cys

<210> 585

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, disulfide bond to position 29

<220>

<223> At position 29, disulfide bond to position 1

<400> 585

Xaa Cys Arg Phe Ala Val Lys Ile Arg Leu Arg Ile Ile Lys Lys Ile  
 1 5 10 15

Arg Leu Ile Lys Lys Ile Arg Lys Arg Val Ile Lys Cys  
 20 25

<210> 586



<211> 13  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 586

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys Cys  
1 5 10

<210> 587  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 587

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys  
1 5 10

<210> 588  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 588

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Lys Leu Lys Leu Leu Lys Cys  
1 5 10

<210> 589  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 589

Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Lys  
1 5 10

<210> 590

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 590

His Ser Asp Ala Val Phe Tyr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln  
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25

<210> 591

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 591

Asn Leu Glu His Ser Asp Ala Val Phe Tyr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu  
1 5 10 15

Arg Lys Gln Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn  
20 25 30

<210> 592

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa is absent or is ala, val,  
ala-val, val-ala, L-lys, D-lys, ala-lys, val-lys,  
ala-val-lys, val-ala-lys, or an ornithinyl residue

<220>

<223> At position 2, Xaa is L-lys, D-lys or an  
ornithinyl residue

<220>

<223> At position 3, Xaa is L-tyr, D-tyr, phe, trp or a  
p-aminophenylalanyl residue

<220>

<223> At position 4, Xaa is a hydrophobic aliphatic  
amino acid residue (X5), X5-leu, X5-norleucyl,  
X5-D-ala, X5-asn-ser, X5-asn-ser-ile,  
X5-asn-ser-tyr, X5-asn-ser-ile-leu,  
X5-asn-ser-tyr-leu,

<220>

<223> or X5-asn-ser-tyr-leu-asn

<400> 592

Xaa Xaa Xaa Xaa

1

<210> 593

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa is either absent, a hydrophobic

aliphatic residue (X5), X5-asn, tyr-X5, lys-X5,  
 lyx-S5-asn, lys-tyr-X5, lys-tyr-X5-as,  
 lys-lys-tyr-X5, lys-lys-tyr-X5-asn,  
 val-lys-lys-tyr-X5,

<220>

<223> val-ala-lys-lys-tyr-X5-asn, or  
 ala-val-lys-lys-tyr-X5-asn

<220>

<223> At position 3, Xaa is ile or tyr.

<400> 593

Xaa Ser Xaa Leu Asn

1 . . . . . 5

<210> 594

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
 PEPTIDE

<220>

<223> At positions 1 and 6, Xaa are cross-linked amino  
 acid residues in which the sidechain linker group  
 is (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> wherein Z is -CONH-, -NHCO-,  
 -S-S-, -S(CH<sub>2</sub>)tCO-NH or -NH-CO(CH<sub>2</sub>)tS-; m is 1 or  
 2

<220>

<223> when Z is -NH-CO- or -NH-CO(CH<sub>2</sub>)tS-; n is 1 or 2  
 when Z is -NH-CO-, -S-S- or -NH-CO(CH<sub>2</sub>)tS, or n is  
 2, 3 or 4 when Z is -CONH- or -S(CH<sub>2</sub>)tCO-NH-

<220>

<223> At position 5, Xaa is a hydrophobic aliphatic  
 amino acid residue

<220>

<223> At position 7, Xaa is a covalent bond or Asn, Ser,  
 Ile, Tyr, Leu, Asn-Ser, Asn-Ser-Ile, Asn-Ser-Tyr,  
 Asn-Ser-Ile-Leu, Asn-Ser-Tyr-Leu,  
 Asn-Ser-Ile-Leu-Asn or Asn-Ser-Tyr-Leu-Asn

<400> 594

Xaa Lys Lys Tyr Xaa Xaa Xaa

1

5

<210> 595

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 595

Lys Lys Tyr Leu

1

<210> 596

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 596

Asn Ser Ile Leu Asn

1

5

<210> 597

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 597

Lys Lys Tyr Leu

1

&lt;210&gt; 598

&lt;211&gt; 4

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At position 4, D amino acid residue

&lt;400&gt; 598

Lys Lys Tyr Ala

1

&lt;210&gt; 599

&lt;211&gt; 6

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 599

Ala Val Lys Lys Tyr Leu

1

5

&lt;210&gt; 600

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 600

Asn Ser Ile Leu Asn

1

5

<210> 601

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 601

Lys Lys Tyr Val

1

<210> 602

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 3, Xaa is a lauric acid residue

<400> 602

Ser Ile Xaa Asn

1

<210> 603

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 5, Xaa is a norleucyl residue

<400> 603

Lys Lys Tyr Leu Xaa

1 .5

<210> 604

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 604

Asn Ser Tyr Leu Asn

1 5

<210> 605

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 605

Asn Ser Ile Tyr Asn

1 5

<210> 606

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 606

Lys Lys Tyr Leu Pro Pro Asn Ser Ile Leu Asn



1

5

10

&lt;210&gt; 607

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At position 1, Xaa is a lauric acid residue

&lt;400&gt; 607

Xaa Lys Lys Tyr Leu

1

5

&lt;210&gt; 608

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At position 1, Xaa is a caproic acid residue

&lt;400&gt; 608

Xaa Lys Lys Tyr Leu

1

5

&lt;210&gt; 609

&lt;211&gt; 4

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 4, Xaa is a norleucyl residue

<400> 609

Lys Lys Tyr Xaa

1

<210> 610

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 610

Val Lys Lys Tyr Leu

1

5

<210> 611

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 611

Leu Asn Ser Ile Leu Asn

1

5

<210> 612

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 612

Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn

1

5

<210> 613

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 613

Lys Lys Tyr Leu Asn

1

5

<210> 614

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 614

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser

1

5

<210> 615

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 615

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile

1

5

&lt;210&gt; 616

&lt;211&gt; 8

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 616

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu

1

5

&lt;210&gt; 617

&lt;211&gt; 4

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 617

Lys Lys Tyr Leu

1

&lt;210&gt; 618

&lt;211&gt; 5

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 618

Lys Lys Tyr Asp Ala

1

5

<210> 619  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 619  
Ala Val Lys Lys Tyr Leu  
1 5

<210> 620  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 620  
Asn Ser Ile Leu Asn  
1 5

<210> 621  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 621  
Lys Lys Tyr Val  
1

<210> 622  
<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 3, Xaa is a lauric acid residue

<400> 622

Ser Ile Xaa Asn

1

<210> 623

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 623

Asn Ser Tyr Leu Asn

1

5

<210> 624

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 624

Asn Ser Ile Tyr Asn

1

5

<210> 625

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 5, Xaa is a norleucyl residue

<400> 625

Lys Lys Tyr Leu Xaa

1

5

<210> 626

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 626

Lys Lys Tyr Leu Pro Pro Asn Ser Ile Leu Asn

1

5

10

<210> 627

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 627

Lys Lys Tyr Leu

1

<210> 628

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 628

Lys Lys Tyr Asp Ala

1 5

<210> 629

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 629

Ala Val Lys Lys Tyr Leu

1 5

<210> 630

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 630

Asn Ser Ile Leu Asn

1 5

<210> 631

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 631

Lys Lys Tyr Val

1

<210> 632

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 3, Xaa is a lauric acid residue

<400> 632

Ser Ile Xaa Asn

1

<210> 633

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 633

Leu Ala Lys Lys Tyr Leu

1

5

<210> 634

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 634

Cys Ala Pro Lys Lys Tyr Leu

1

5

<210> 635

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 4, Xaa is a norleucyl residue

<400> 635

Lys Lys Tyr Xaa

1

<210> 636

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 636

Val Lys Lys Tyr Leu

1

5

<210> 637

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 637

Leu Asn Ser Ile Leu Asn

1

5

<210> 638

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 638

Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn

1

5

<210> 639

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 5, Xaa is a norleucyl residue

<400> 639

Lys Lys Tyr Leu Xaa

1

5

<210> 640

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 640

Lys Lys Tyr Leu Asn  
1 5

<210> 641

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 641

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser  
1 5

<210> 642

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 642

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile  
1 5

<210> 643

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 643

Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu

1

5

<210> 644

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 644

Lys Lys Lys Tyr Leu Asp

1

5

<210> 645

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<220>

<223> At positions 1, 6 disulfide cross-linked

<400> 645

Xaa Cys Lys Lys Tyr Leu Cys

1

5

<210> 646

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<220>

<223> At positions 1, 6 cross-linked by S-CH<sub>2</sub>-CO

<400> 646

Cys Lys Lys Tyr Leu Lys

1 5

<210> 647

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 4, D amino acid residue

<400> 647

Lys Lys Tyr Ala

1

<210> 648

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 648

Trp Trp Thr Asp Thr Gly Leu Trp

1

5

<210> 649

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 649

Trp Trp Thr Asp Asp Gly Leu Trp  
1 5

<210> 650

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 650

Trp Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Trp Thr Ile  
1 5 10

<210> 651

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 651

Phe Trp Gly Asn Asp Gly Ile Trp Leu Glu Ser Gly  
1 5 10

<210> 652

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 652

Asp Trp Asp Gln Phe Gly Leu Trp Arg Gly Ala Ala  
1 5 10

<210> 653

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 653

Arg Trp Asp Asp Asn Gly Leu Trp Val Val Val Leu  
1 5 10

<210> 654

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 654

Ser Gly Met Trp Ser His Tyr Gly Ile Trp Met Gly  
1 5 10

<210> 655

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 655

Gly Gly Arg Trp Asp Gln Ala Gly Leu Trp Val Ala



1

5

10

&lt;210&gt; 656

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 656

Lys Leu Trp Ser Glu Gln Gly Ile Trp Met Gly Glu

1

5

10

&lt;210&gt; 657

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 657

Cys Trp Ser Met His Gly Leu Trp Leu Cys

1

5

10

&lt;210&gt; 658

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 658

Gly Cys Trp Asp Asn Thr Gly Ile Trp Val Pro Cys

1

5

10

<210> 659

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 659

Asp Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Tyr

1

5

10

<210> 660

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 660

Ser Leu Trp Asp Glu Asn Gly Ala Trp Ile

1

5

10

<210> 661

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 661

Lys Trp Asp Asp Arg Gly Leu Trp Met His

1

5

10

<210> 662

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 662

Gln Ala Trp Asn Glu Arg Gly Leu Trp Thr  
1 5 10

<210> 663

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 663

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

<210> 664

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 664

Trp Asn Val His Gly Ile Trp Gln Glu  
1 5

<210> 665

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 665

Ser Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Glu  
1 5 10

<210> 666

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 666

Asp Trp Asp Thr Arg Gly Leu Trp Val Ala  
1 5 10

<210> 667

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 667

Ser Trp Gly Arg Asp Gly Leu Trp Ile Glu  
1 5 10

<210> 668

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 668

Glu Trp-Thr Asp Asn Gly Leu Trp Ala Leu  
1 5 10

<210> 669

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 669

Ser Trp Asp Glu Lys Gly Leu Trp Ser Ala  
1 5 10

<210> 670

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VIP MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 670

Ser Trp Asp Ser Ser Gly Leu Trp Met Asp  
1 5 10

<210> 671

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 671

Ser His Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln

1

5

10

&lt;210&gt; 672

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 672

Thr Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Thr

1

5

10

&lt;210&gt; 673

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 673

Arg Gly Asp Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser

1

5

10

&lt;210&gt; 674

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 674

Val His Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr

1

5

10

<210> 675  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 675  
Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr  
1 5 10

<210> 676  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 676  
Ser Arg Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Ser  
1 5 10

<210> 677  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 677  
Asn Met Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Thr  
1 5 10

<210> 678  
<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 678

Ser Val Val Phe Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr  
1 5 10

<210> 679

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 679

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 680

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 680

Thr Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Arg  
1 5 10

<210> 681

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 681

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 682

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 682

Ser Pro Val Phe Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Ile  
1 5 10

<210> 683

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 683

Trp Ile Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser  
1 5 10

<210> 684

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 684

Ser Leu Ile Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Met

1

5

10

<210> 685

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 685

Thr Arg Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg

1

5

10

<210> 686

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 686

Arg Cys Asp Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr

1

5

10

<210> 687

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 687

Met Arg Val Phe Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Asn

1

5

10

&lt;210&gt; 688

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 688

Lys Ile Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr

1

5

10

&lt;210&gt; 689

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 689

Arg His Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg

1

5

10

&lt;210&gt; 690

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 690

Ala Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Glu Gln Ile

1

5

10

<210> 691  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 691  
Ser Arg Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Ser  
1 5 10

<210> 692  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 692  
Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu Glu  
1 5 10

<210> 693  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 693  
Gln Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 694  
<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 694

Asp Leu Arg Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Val  
1 5 10

<210> 695

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 695

Glu Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Leu  
1 5 10

<210> 696

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 696

Asp Leu Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Trp  
1 5 10

<210> 697

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 697

Asn Gly Asn Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Phe Gln Val  
1 5 10

<210> 698

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 698

Glu Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Arg  
1 5 10

<210> 699

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 699

Glu Leu Met Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Glu  
1 5 10

<210> 700

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 700

Asn Leu Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Met Gln Asp  
1 -5 10

<210> 701

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 701

Gly Tyr Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 702

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 702

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 703

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 703

Leu Ser Glu Gln Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg





<210> 707  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 707  
Gln Ala Arg Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 708  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 708  
Val His Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr  
1 5 10

<210> 709  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 709  
Arg Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 710  
<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 710

Thr Arg Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 711

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 711

Gly Arg Ile Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 712

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 712

Gly Arg Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 713

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 713

Ala Arg Thr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 714

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 714

Ala Arg Val Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Met  
1 5 10

<210> 715

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 715

Arg Leu Met Phe Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 716

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 716

Glu Ser Met Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 717

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 717

His Phe Gly Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val His Met  
1 5 10

<210> 718

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 718

Ala Arg Phe Trp Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 719

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 719

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Pro Ile Tyr

1

5

10

&lt;210&gt; 720

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 720

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Tyr Gln Thr

1

5

10

&lt;210&gt; 721

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 721

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Leu Pro Ile

1

5

10

&lt;210&gt; 722

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 722

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ala

1

5

10

<210> 723

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 723

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Lys Gly Leu

1

5

10

<210> 724

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 724

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Gln Gly Leu

1

5

10

<210> 725

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 725

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Met Pro Leu

1

5

10

<210> 726

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 726

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ala  
1 5 10

<210> 727

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 727

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Leu Gly Leu  
1 5 10

<210> 728

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 728

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Arg Glu Leu  
1 5 10

<210> 729

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 729

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Arg Gln Pro  
1 5 10

<210> 730

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 730

Ser Arg Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Phe Val Gln Pro  
1 5 10

<210> 731

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 731

Glu Tyr Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 732

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE



<400> 732

Ile Pro Glu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 733

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 733

Ser Arg Ile Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 734

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 734

Asp Pro Leu Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 735

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 735

Ser Arg Gln Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu



<210> 739  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 739  
Glu Tyr Arg Trp Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 740  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 740  
Asp Ala Tyr Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 741  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 741  
Trp Ser Gly Tyr Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 742  
<211> 12

<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 742

Asn Ile Glu Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 743

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 743

Thr Arg Asp Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 744

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 744

Asp Ser Ser Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 745

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 745

Ile Gly Asn Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 746

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 746

Asn Leu Arg Trp Asp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 747

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 747

Leu Pro Glu Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 748

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 748

Asp Ser Tyr Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 749

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 749

Arg Ser Gln Tyr Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 750

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 750

Ala Arg Phe Trp Leu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 751

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 751

Asn Ser Tyr Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu



<210> 755  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 755  
Tyr Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5

<210> 756  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 756  
Tyr Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Leu  
1 5

<210> 757  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 757  
Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 758  
<211> 10



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 758

Arg Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Thr Pro Leu  
1 5 10

<210> 759

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 759

Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Phe  
1 5 10

<210> 760

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 760

Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Leu  
1 5 10

<210> 761

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 761

Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Met Pro Leu  
1 5 10

&lt;210&gt; 762

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 762

Ser Asn Met Gln Pro Tyr Gln Arg Leu Ser  
1 5 10

&lt;210&gt; 763

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 763

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Val Gly Leu Pro Ala Ala Glu  
1 5 10 15Thr Ala Cys Asn  
20

&lt;210&gt; 764

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 764

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Met Thr Ile Thr Gly  
1                   5                   10                   15

Lys Val Thr Met  
                  20

&lt;210&gt; 765

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 765

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ser His Xaa Xaa Val Pro Xaa  
1                   5                   10                   15

Gly Phe Pro Leu  
                  20

&lt;210&gt; 766

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 766

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Tyr Gly Asn Pro Gln Trp Ala Ile  
1                   5                   10                   15

His Val Arg His  
                  20

<210> 767  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 767  
Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Val Leu Leu Glu Leu Pro Glu Gly  
1 5 10 15  
Ala Val Arg Ala  
20

<210> 768  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 768  
Thr Phe Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Val Asp Tyr Val Trp Pro Ile Pro  
1 5 10 15  
Ile Ala Gln Val  
20

<210> 769  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 769  
Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Val Asp Gly Trp Arg

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

<210> 770  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 770  
Arg Trp Glu Gln Pro Tyr Val Lys Asp Gly Trp Ser  
1 5 10

<210> 771  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 771  
Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Trp Ala Arg  
1 5 10

<210> 772  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 772  
Gly Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Arg Gly Leu  
1 5 10

<210> 773  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 773

Leu Phe Glu Gln Pro Tyr Ala Lys Ala Leu Gly Leu  
1 5 10

<210> 774  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 774

Gly Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Arg Gly Leu Ala Gly  
1 5 10

<210> 775  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 775

Ala Trp Val Gln Pro Tyr Ala Thr Pro Leu Asp Glu  
1 5 10

<210> 776  
<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 776

Met Trp Tyr Gln Pro Tyr Ser Ser Gln Pro Ala Glu  
1 5 10

<210> 777

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 777

Gly Trp Thr Gln Pro Tyr Ser Gln Gln Gly Glu Val  
1 5 10

<210> 778

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 778

Asp Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Ser Asp Glu  
1 5 10

<210> 779

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 779

Pro Trp Ile Gln Pro Tyr Ala Arg Gly Phe Gly  
1 . 5 10

<210> 780

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 780

Arg Pro Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Val  
1 5 10

<210> 781

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 781

Thr Leu Ile Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ile  
1 5 10

<210> 782

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE



<400> 782

Arg Phe Asp Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Asp Gln Thr  
1 -5 10

<210> 783

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 783

Trp His Gln Phe Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 784

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 784

Glu Trp Asp Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Thr Leu Leu  
1 5 10 15

Arg

<210> 785

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 785

Trp Glu Gln Asn Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Phe Ala  
 1                    5                    10                    15

Asp

&lt;210&gt; 786

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

&lt;400&gt; 786

Ser Asp Val Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Leu Glu Met  
 1                    5                    10                    15

&lt;210&gt; 787

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

&lt;400&gt; 787

Tyr Tyr Asp Gly Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Val Met Pro  
 1                    5                    10                    15

Ala

&lt;210&gt; 788

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 788

Ser Asp Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 789

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 789

Gln Arg Ile Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 790

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 790

Ser Arg Ile Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 791

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 791

Arg Ser Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 792

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 792

Thr Ile Ile Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 793

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 793

Trp Glu Thr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 794

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 794

Ser Tyr Asp Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1

5

10

<210> 795

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 795

Ser Arg Ile Trp Cys Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1

5

10

<210> 796

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 796

Glu Ile Met Phe Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1

5

10

<210> 797

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 797

Asp Tyr Val Trp Gln Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1

5

10

L707

<210> 798  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 798  
Met Asp Leu Leu Val Gln Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 799  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 799  
Gly Ser Lys Val Ile Leu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 800  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 800  
Arg Gln Gly Ala Asn Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 801  
<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 801

Gly Gly Gly Asp Glu Pro Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 802

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 802

Ser Gln Leu Glu Arg Thr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 803

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 803

Glu Thr Trp Val Arg Glu Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 804

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 804

Lys Lys Gly Ser Thr Gln Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 . 5 10 15

<210> 805

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 805

Leu Gln Ala Arg Met Asn Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 806

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 806

Glu Pro Arg Ser Gln Lys Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 807

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE



<400> 807

Val Lys Gln Lys Trp Arg Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 808

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 808

Leu Arg Arg His Asp Val Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 809

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 809

Arg Ser Thr Ala Ser Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 810

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 810

Glu Ser Lys Glu Asp Gln Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu



<210> 814  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 814

Val Trp Tyr Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 815  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 815

Ala Ser Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 816  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 816

Phe Tyr Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 817  
<211> 12

407

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 817

Glu Gly Trp Trp Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 818

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 818

Trp Gly Glu Trp Leu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 819

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 819

Asp Tyr Val Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 820

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 820

Ala His Thr Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 821

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 821

Phe Ile Glu Trp Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 822

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 822

Trp Leu Ala Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 823

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 823

Val Met Glu Trp Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 824

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 824

Glu Arg Met Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 825

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 825

Asn Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 826

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 826

Trp Gly Asn Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1 5 10

<210> 827  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 827  
Thr Leu Tyr Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 828  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 828  
Val Trp Arg Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 829  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 829  
Leu Leu Trp Thr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

499

<210> 830  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 830  
Ser Arg Ile Trp Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 831  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 831  
Ser Asp Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 832  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 832  
Trp Gly Tyr Tyr Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 833  
<211> 12



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 833

Thr Ser Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 834

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 834

Val His Pro Tyr Xaa Xaa Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 835

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 835

Glu His Ser Tyr Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 836

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 836

Xaa Xaa Ile Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 837

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 837

Ala Gln Leu His Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 838

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 838

Trp Ala Asn Trp Phe Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 839

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 839

Ser Arg Leu Tyr Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1 5 10

<210> 840

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 840

Gly Val Thr Phe Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1 5 10

<210> 841

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 841

Ser Ile Val Trp Ser Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1 5 10

<210> 842

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 842

Ser Arg Asp Leu Val Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

495

1 5 10

<210> 843  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 843  
His Trp Gly His Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Asp Asp Leu  
1 5 10 15

Gly

<210> 844  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 844  
Ser Trp His Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Val Pro  
1 5 10 15

Glu

<210> 845  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 845

Trp Arg Asp Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Pro Glu Ser  
1 5 10 15

Ala

<210> 846

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 846

Thr Trp Asp Ala Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Lys Trp Leu  
1 5 10 15

Asp

<210> 847

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 847

Thr Pro Pro Trp Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Leu Asp  
1 5 10 15

Pro

<210> 848

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 848

Tyr Trp Ser Ser Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser Val His  
1 5 10 15

Ser

<210> 849

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 849

Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Gly Leu  
1 5 10

<210> 850

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 850

Tyr Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 851

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 851

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

<210> 852

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 852

Asn Trp Glu Gln Pro Tyr Ala Lys Pro Leu  
1 5 10

<210> 853

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 853

Ala Phe Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 854

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 854

Phe.Leu Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 855

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 855

Val Cys Lys Gln Pro Tyr Leu Glu Trp Cys  
1 5 10

<210> 856

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 856

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu

20

<210> 857

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 857

Gln Gly Trp Leu Thr Trp Gln Asp Ser Val Asp Met Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 858

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 858

Phe Ser Glu Ala Gly Tyr Thr Trp Pro Glu Asn Thr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 859

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 859

Thr Glu Ser Pro Gly Gly Leu Asp Trp Ala Lys Ile Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 860  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 860  
 Asp Gly Tyr Asp Arg Trp Arg Gln Ser Gly Glu Arg Tyr Trp Gln Pro  
 1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 861  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 861  
 Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro  
 1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 862  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 862  
 Ser Val Gly Glu Asp His Asn Phe Trp Thr Ser Glu Tyr Trp Gln Pro



<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 865

Gln Tyr Ala Glu Pro Ser Ala Leu Asn Asp Trp Gly Tyr Trp Gln Pro  
1                   5                   10                   15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
                  20

<210> 866

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 866

Asn Gly Asp Trp Ala Thr Ala Asp Trp Ser Asn Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1                   5                   10                   15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
                  20

<210> 867

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 867

Thr His Asp Glu His Ile Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1                   5                   10                   15

<210> 868

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 868

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

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 869

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 869

Trp Ser Asp Pro Leu Thr Arg Asp Ala Asp Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr  
1 5 10 15

Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 870

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 870

Ser Asp Ala Phe Thr Thr Gln Asp Ser Gln Ala Met Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu

20

<210> 871  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 871  
Gly Asp Asp Ala Ala Trp Arg Thr Asp Ser Leu Thr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15  
Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 872  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 872  
Ala Ile Ile Arg Gln Leu Tyr Arg Trp Ser Glu Met Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15  
Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 873  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 873

Glu Asn Thr Tyr Ser Pro Asn Trp Ala Asp Ser Met Tyr Trp Gln Pro  
 1                      5                      10                      15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
    20

<210> 874

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 874

Met Asn Asp Gln Thr Ser Glu Val Ser Thr Phe Pro Tyr Trp Gln Pro  
 1                      5                      10                      15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
    20

<210> 875

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 875

Ser Val Gly Glu Asp His Asn Phe Trp Thr Ser Glu Tyr Trp Gln Pro  
 1                      5                      10                      15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
    20

<210> 876

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 876

Gln Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1                        5                        10                        15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
                      20

<210> 877

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 877

Glu Asn Pro Phe Thr Trp Gln Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1                        5                        10                        15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
                      20

<210> 878

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 878

Val Thr Pro Phe Thr Trp Glu Asp Ser Asn Val Phe Tyr Trp Gln Pro  
1                        5                        10                        15

Tyr Ala Leu Pro Leu



20

<210> 879  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 879  
 Gln Ile Pro Phe Thr Trp Glu Gln Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
 1 5 10 15  
 Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 880  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 880  
 Gln Ala Pro Leu Thr Trp Gln Glu Ser Ala Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
 1 5 10 15  
 Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 881  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

&lt;400&gt; 881

Glu Pro Thr Phe Thr Trp Glu Glu Ser Lys Ala Thr Tyr Trp Gln Pro  
 1                           5                           10                           15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
                           20

&lt;210&gt; 882

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

&lt;400&gt; 882

Thr Thr Thr Leu Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
 1                           5                           10                           15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
                           20

&lt;210&gt; 883

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

&lt;400&gt; 883

Glu Ser Pro Leu Thr Trp Glu Glu Ser Ser Ala Leu Tyr Trp Gln Pro  
 1                           5                           10                           15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
                           20

&lt;210&gt; 884

&lt;211&gt; 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 884

Glu Thr Pro Leu Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1                   5                   10                   15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
                  20

<210> 885

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 885

Glu Ala Thr Phe Thr Trp Ala Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1                   5                   10                   15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
                  20

<210> 886

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 886

Glu Ala Leu Phe Thr Trp Lys Glu Ser Thr Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1                   5                   10                   15

Tyr Ala Leu Pro Leu

20

&lt;210&gt; 887

&lt;211&gt; 20

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 887

Ser Thr Pro Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro Tyr  
1 5 10 15Ala Leu Pro Leu  
20

&lt;210&gt; 888

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 888

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

&lt;210&gt; 889

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 889

Lys Ala Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Gln Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
 1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 890

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 890

Ser Thr Ser Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
 1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 891

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 891

Asp Ser Thr Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
 1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 892

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 892

Tyr Ile Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 893

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 893

Gln Thr Ala Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 894

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 894

Glu Thr Leu Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Thr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu

20

<210> 895  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 895  
 Val Ser Ser Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
 1                    5                    10                    15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 896  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 896  
 Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1                    5

<210> 897  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<220>  
 <223> At position 1, Xaa is a phosphotyrosyl residue

<220>

<223> At position 7, Xaa is a 1-naphthylalanyl residue

<220>

<223> At position 6, Xaa is an azetidine residue.

<400> 897

Xaa	Xaa	Pro	Tyr	Gln	Xaa	Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
1				5					10	

<210> 898

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 898

Thr	Ala	Asn	Val	Ser	Ser	Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Trp	Gln	Pro
1				5					10					15	

Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
				20

<210> 899

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 899

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Tyr	Trp	Gln	Pro	Tyr	Ala	Leu	Pro	Leu
1				5				10					15	

<210> 900

<211> 15



<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue.

<400> 900

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10 15

<210> 901

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 901

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu  
 1 5 10 15

<210> 902

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 902

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
 1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu

20

<210> 903  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>  
<223> At position 13, Xaa is an azetidine residue

<400> 903  
Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu  
1 5 10 15

Pro Leu

<210> 904  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 904  
Ala Asp Val Leu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Pro Val Thr Leu Trp Val  
1 5 10 15

<210> 905  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 905

Gly Asp Val Ala Glu Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu Thr Ser  
1 5 10 15

Leu

<210> 906

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 906

Ser Trp Thr Asp Tyr Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Ile Ser  
1 5 10 15

Gly Leu

<210> 907

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 4, Xaa is prolyl or an azetidine  
residue

<220>

<223> At position 6, Xaa is S, A, V or L

<400> 907

Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa  
1 5

<210> 908

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa is Y, W or F

<220>

<223> At position 4, Xaa is prolyl or an azetidine  
residue

<220>

<223> At position 6, Xaa is S, A, V or L

<400> 908

Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa

1

5

<210> 909

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa is Y, W or F

<220>

<223> At position 2, Xaa is E, F, V, W or Y

<220>

<223> At position 4, Xaa is prolyl or an azetidine  
residue

<220>

<223> At position 6, Xaa is S, A, V or L

<220>

<223> At position 7, Xaa is M, F, V, R, Q, K, T, S, D,  
L, I or E

<220>

<223> At position 8, Xaa is E, L, W, V, H, I, G, A, D,  
L, Y, N, Q or P

<400> 909

Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa

1

5

<210> 910

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa is V, L, I, E, P, G, Y, M, T or  
D

<220>

<223> At position 2, Xaa is Y, W or F

<220>

<223> At position 3, Xaa is E, F, V, W or Y

<220>

<223> At position 5, Xaa is prolyl or an azetidene  
residue

<220>

<223> At position 7, Xaa is S, A, V or L

<220>

<223> At position 8, Xaa is M, F, V, R, Q, K, T, S, D,  
L, I or E

<220>

<223> At position 9, Xaa is E, L, W, V, H, I, G, A, D,  
L, Y, N, Q or P

<400> 910

Xaa Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 911

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 911

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1 5 10 15

<210> 912

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidide residue

<400> 912

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu

1 5 10 15

<210> 913

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

462

<400> 913

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 914

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 914

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 915

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 915

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 916

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE





444

<220>

<223> At position 10, Xaa is A, D, G, K, N, Q, S or T

<220>

<223> At position 11, Xaa is A, E, L, P, S, T, V or Y

<220>

<223> At position 12, Xaa is V, L, I, E, P, G, Y, M, T  
or D

<220>

<223> At position 13, Xaa is Y, W or F

<220>

<223> At position 14, Xaa is E, F, V, W or Y

<220>

<223> At position 16, Xaa is P or an azetidine residue

<220>

<223> At position 18, Xaa is S, A, V or L

<220>

<223> At position 19, Xaa is M, F, V, R, Q, K, T, S, D,  
L, I or E

<220>

<223> At position 20, Xaa is Q or P

<400> 917

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Xaa  
1 5 10 15

Tyr Xaa Xaa Xaa Leu  
20

<210> 918

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 918

Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro  
 1                    5                    10                    15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

&lt;210&gt; 919

&lt;211&gt; 18

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

&lt;400&gt; 919

Ser Trp Thr Asp Tyr Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Ile Ser  
 1                    5                    10                    15

Gly Leu

&lt;210&gt; 920

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

&lt;400&gt; 920

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
 1                    5                    10                    15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

&lt;210&gt; 921

&lt;211&gt; 21

&lt;212&gt; PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 921

Glu Asn Thr Tyr Ser Pro Asn Trp Ala Asp Ser Met Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 922

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 922

Ser Val Gly Glu Asp His Asn Phe Trp Thr Ser Glu Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 923

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 923

Asp Gly Tyr Asp Arg Trp Arg Gln Ser Gly Glu Arg Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 924

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 924

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 925

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 925

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Asn His  
1 5 10

<210> 926

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 926

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr Asn His  
1 5 10

<210> 927  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 927  
Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Asn His  
1 5 10

<210> 928  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>  
<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 928  
Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 929  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>  
<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 929

Ala Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1                   5                   10

<210> 930

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 930

Phe Ala Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1                   5                   10

<210> 931

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 931

Phe Glu Ala Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1                   5                   10

<210> 932

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

480

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 932

Phe Glu Trp Ala Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 933

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 933

Phe Glu Trp Thr Ala Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 934

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 934

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 935  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>  
<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 935  
Phe Glu Trp Thr Pro Gly Ala Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 936  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>  
<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 936  
Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Ala Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 937  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>  
<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue





<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 940

Phe	Glu	Trp	Thr	Gly	Tyr	Trp	Gln	Xaa	Tyr
1				5				10	

<210> 941

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST PEPTIDE

<220>

<223> At position 5, Xaa is a pipercolic acid residue

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 941

Phe	Glu	Trp	Thr	Xaa	Gly	Tyr	Trp	Gln	Xaa	Tyr
1				5					10	

<210> 942

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST PEPTIDE

<220>

<223> At position 6, Xaa is an aminoisobutyric acid residue

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 942

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 943

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 6, Xaa is a sarcosine residue

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 943

Phe Glu Trp Thr Pro Xaa Trp Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 944

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 5, Xaa is a sarcosine residue

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 944

Phe Glu Trp Thr Xaa Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr

455

1 5 10

<210> 945

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 945

Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Trp Gln Xaa Tyr

1 5 10

<210> 946

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 5, D amino acid residue

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 946

Phe Glu Trp Thr Pro Val Tyr Trp Gln Xaa Tyr

1 5 10

<210> 947

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 947

Phe	Glu	Trp	Thr	Val	Pro	Tyr	Trp	Gln	Xaa	Tyr
1				5					10	

<210> 948

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa is acetylated phe

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 948

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Gly	Trp	Tyr	Gln	Xaa	Tyr
1				5					10	

<210> 949

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa is acetylated phe

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 949

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 950

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa=1-naphthylalanine

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 950

Xaa Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 951

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 951

Tyr Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 952

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 952

Phe Glu Trp Val Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 953

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 953

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 954

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 954

Phe Glu Trp Thr Pro Ser Tyr Tyr Gln Xaa Tyr

1

5

10

&lt;210&gt; 955

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At position 10, Xaa is an azetidine residue

&lt;400&gt; 955

Phe Glu Trp Thr Pro Asn Tyr Tyr Gln Xaa Tyr

1

5

10

&lt;210&gt; 956

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At position 5, Xaa=naphthylalanine

&lt;400&gt; 956

Ser His Leu Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Val Gln Met

1

5

10

&lt;210&gt; 957

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE



<220>

<223> At position 5, Xaa=naphthylalanine

<400> 957

Thr Leu Val Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Leu Gln Thr  
1 5 10

<210> 958

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 5, Xaa=naphthylalanine

<400> 958

Arg Gly Asp Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Val Gln Ser  
1 5 10

<210> 959

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 5, Xaa=naphthylalanine

<400> 959

Asn Met Val Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Thr  
1 5 10

<210> 960

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 960

Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln  
1 5

<210> 961

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 3, Xaa=naphthylalanine

<400> 961

Val Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Val Gln  
1 5

<210> 962

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 7, Xaa is an azetidine residue

<400> 962

Thr Phe Val Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10



<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 8, Xaa=p-benzoyl-L-phenylalanine

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 965

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Xaa Gln Xaa Tyr

1

5

10

<210> 966

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa=acetylated phe

<220>

<223> At position 8, Xaa=p-benzoyl-L-phenylalanine

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 966

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Xaa Gln Xaa Tyr

1

5

10

<210> 967

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 7, Xaa=p-benzoyl-L-phenylalanine

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 967

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Xaa Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 968

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa=acetylated phe

<220>

<223> At position 7, Xaa=p-benzoyl-L-phenylalanine

<220>

<223> At position 10, Xaa is an azetidine residue

<400> 968

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Xaa Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 969

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE





<210> 974  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 974  
Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 975  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>  
<223> At position 5, Xaa=naphthylalanine

<400> 975  
Arg Leu Val Tyr Xaa Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 976  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 976  
Arg Leu Asp Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10



<210> 977

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 977

Arg Leu Val Trp Phe Gln Pro Tyr Ser Val Gln Arg  
1 5 10

<210> 978

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 978

Arg Leu Val Tyr Trp Gln Pro Tyr Ser Ile Gln Arg  
1 5 10

<210> 979

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa=D or Y

<220>

<223> At position 3, Xaa=D or S

<220>

<223> At position 4, Xaa=S, T or A

<220>

<223> At position 5, Xaa=S or W

<220>

<223> At position 6, Xaa=S or Y

<220>

<223> At position 7, Xaa=D, Q, E or V

<220>

<223> At position 8, Xaa=N, S, K, H or W

<220>

<223> At position 9, Xaa=F or L

<220>

<223> At position 10, Xaa=D, N, S or L

<220>

<223> At position 11, Xaa=L, I, Q, M or A

<400> 979

Xaa Asn Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10

<210> 980

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST PEPTIDE

<400> 980

Asp Asn Ser Ser Trp Tyr Asp Ser Phe Leu Leu  
1 5 10

<210> 981

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 981

Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Ser Phe Leu Ala  
1 5 10

<210> 982

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 982

Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu  
1 5 10

<210> 983

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 983

Pro Ala Arg Glu Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Asp Ser Phe Leu Ile Trp  
1 5 10 15

Cys

<210> 984

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 984

Thr Ser Glu Tyr Asp Asn Thr Thr Trp Tyr Glu Lys Phe Leu Ala Ser  
1 5 10 15

Gln

&lt;210&gt; 985

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 985

Ser Gln Ile Pro Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Gln Ser Phe Leu Leu His  
1 5 10 15

Gly

&lt;210&gt; 986

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;400&gt; 986

Ser Pro Phe Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Thr  
1 5 10 15

Tyr

<210> 987  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 987  
Glu Gln Ile Tyr Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Asp His Phe Leu Leu Ser  
1 5 10 15

Tyr

<210> 988  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 988  
Thr Pro Phe Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Thr  
1 5 10 15

Tyr

<210> 989  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 989

Thr Tyr Thr Tyr Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Arg Phe Leu Met Ser  
 1 5 10 15

Tyr

<210> 990

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 990

Thr Met Thr Gln Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Ser  
 1 5 10 15

Tyr

<210> 991

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
 PEPTIDE

<400> 991

Thr Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Ala Asn Leu Val Gln Thr Tyr Pro  
 1 5 10 15

Gln

<210> 992

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence







476

Thr Ile Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Asn Phe Leu Leu Asn His Asn  
1 5 10 15

Leu

<210> 998

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 998

His Tyr Asp Asn Thr Ala Trp Tyr Glu Arg Phe Leu Gln Gln Gly Trp  
1 5 10 15

His

<210> 999

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 999

Glu Thr Pro Phe Thr Trp Glu Glu Ser Asn Ala Tyr Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 1000

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence



478

<223> At position 3, Xaa=phosphotyrosine

<220>

<223> At position 5, Xaa is an azetidine residue

<400> 1002

Xaa Xaa Xaa Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10

<210> 1003

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 1003

Thr Ala Asn Val Ser Ser Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro  
1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
20

<210> 1004

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 1004

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 1005

<211> 19  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 1005

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu Ser  
1 5 10 15

Asp Asn His

<210> 1006  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 1006

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr Ala Leu Pro Leu  
1 5 10 15

<210> 1007  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 1007

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 1008

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa=acetylated phe

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 1008

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 1009

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa=acetylated phe

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 1009

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 1010

<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>  
<223> At position 1, Xaa=acetylated phe

<220>  
<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 1010  
Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 1011  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>  
<223> At position 1, Xaa=acetylated phe

<220>  
<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 1011  
Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 1012  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST

## PEPTIDE

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At position 1, Xaa=acetylated phe

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At position 10, Xaa=azetidine

&lt;400&gt; 1012

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Trp Tyr Gln Xaa Tyr  
1                   5                   10

&lt;210&gt; 1013

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At position 1, Xaa=acetylated phe

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At position 10, Xaa=azetidine

&lt;400&gt; 1013

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Tyr Gln Xaa Tyr  
1                   5                   10

&lt;210&gt; 1014

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; At position 10, Xaa=azetidine

&lt;400&gt; 1014







485

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Trp Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 1020

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa=acetylated phe

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 1020

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Tyr Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 1021

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa=acetylated phe

<220>

<223> At position 6, D amino acid residue

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 1021

Phe Glu Trp Thr Pro Ala Tyr Trp Gln Xaa Tyr  
1 5 10

<210> 1022

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa=acetylated phe

<220>

<223> At position 6, D amino acid residue

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 1022

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Ala	Trp	Tyr	Gln	Xaa	Tyr
1				5					10	

<210> 1023

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PEPTIDE

<220>

<223> At position 1, Xaa=acetylated phe

<220>

<223> At position 6, D amino acid residue

<220>

<223> At position 10, Xaa=azetidine

<400> 1023

Phe	Glu	Trp	Thr	Pro	Ala	Tyr	Tyr	Gln	Xaa	Tyr
1				5					10	

487

<210> 1024  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:EPO MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 1024  
Gly Gly Leu Tyr Leu Cys Arg Phe Gly Pro Val Thr Trp Asp Cys Gly  
1 5 10 15

Tyr Lys Gly Gly  
20

<210> 1025  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:EPO MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 1025  
Gly Gly Thr Tyr Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys  
1 5 10 15

Pro Gln Gly Gly  
20

<210> 1026  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:EPO-MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 1026



489

Val Gly Asn Tyr Met Cys His Phe Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Arg  
1 5 10 15

Pro Gly Gly Gly  
20

<210> 1030

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 1030

Gly Gly Val Tyr Ala Cys Arg Met Gly Pro Ile Thr Trp Val Cys Ser  
1 5 10 15

Pro Leu Gly Gly  
20

<210> 1031

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VEGF ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 1031

Cys Asn Gly Arg Cys  
1 5

<210> 1032

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TPO MIMETIC

<400> 1032

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys  
 1 5

<210> 1033

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO MIMETIC

<400> 1033

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

Gly Gly Gly Phe  
 20

<210> 1034

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO MIMETIC

<400> 1034

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

Pro Gln Gly Gly Gly Gly Gly Gly Phe  
 20 25

<210> 1035

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO MIMETIC





<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO MIMETIC

<400> 1038

Thr Ile Ala Gln Tyr Ile Cys Tyr Met Gly Pro Glu Thr Trp Glu Cys  
1 5 10 15

Arg Pro Ser Pro Lys Ala  
20

<210> 1039

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO MIMETIC

<400> 1039

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

<210> 1040

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO MIMETIC  
PEPTIDE

<400> 1040

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

<210> 1041

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO MIMETIC PEPTIDE

<400> 1041

Ser Cys His Phe Gly Pro Leu Thr Trp Val Cys Lys  
1 5 10

<210> 1042

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO MIMETIC PEPTIDE

<400> 1042

Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly  
1 5 10 15

Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Trp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
35 40

<210> 1043

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:EPO MIMETIC PEPTIDE

<400> 1043

Asp Leu Xaa Xaa Leu  
1 5

<210> 1044

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:INTEGRIN  
BINDING PEPTIDE

<400> 1044

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg Thr Tyr Thr Leu  
1                   5                   10

<210> 1045

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TNF ANTAGONIST

<400> 1045

Phe Gly Gly Gly Gly Gly Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser  
1                   5                   10                   15

Leu Gly His Arg Pro  
                  20

<210> 1046

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TNF ANTAGONIST

<400> 1046

Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro Gly  
1                   5                   10                   15

Gly Gly Gly Gly Phe  
                  20

<210> 1047

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST

<400> 1047

Phe Gly Gly Gly Gly Gly Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro  
 1 5 10 15

Tyr Ala Leu Pro Leu  
 20

<210> 1048

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST

<400> 1048

Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Phe  
 20

<210> 1049

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VEGF ANTAGONIST

<400> 1049

Phe Gly Gly Gly Gly Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met  
 1 5 10 15

Trp Glu Trp Glu Cys Phe Glu Arg Leu  
 20 25

<210> 1050  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VEGF ANTAGONIST

<400> 1050

Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe  
 1 5 10 15

Glu Arg Leu Gly Gly Gly Gly Gly Phe  
 20 25

<210> 1051  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MMP INHIBITOR

<400> 1051

Phe Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys  
 1 5 10 15

<210> 1052  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MMP INHIBITOR

<400> 1052

Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys Gly Gly Gly Gly Phe  
 1 5 10 15

<210> 1053  
 <211> 10

<212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:INTEGRIN  
 BINDING PEPTIDE

<400> 1053

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg Thr Tyr  
 1 5 10

<210> 1054

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:INTEGRIN  
 BINDING PEPTIDE

<400> 1054

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg Thr  
 1 5

<210> 1055

<211> 757

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Fc-TNF-ALPHA  
 INHIBITOR

<220>

<221> CDS

<222> (4)..(747)

<400> 1055

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

ctg ggg gga ccg tca gtc ttc etc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc 96  
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

	20		25		30	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc. aca tgc gtg gtg gtg gac gtg						144
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val						
	35		40		45	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg						192
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val						
	50		55		60	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc						240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser						
	65		70		75	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg						288
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu						
	80		85		90	95
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc						336
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala						
	100		105		110	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca						384
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro						
	115		120		125	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag						432
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln						
	130		135		140	
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc						480
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala						
	145		150		155	
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg						528
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr						
	160		165		170	175
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc						576
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu						
	180		185		190	
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc						624
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser						
	195		200		205	
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc						672
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser						

210 215 220 720  
 ctg tct ccg ggt aaa ggt gga ggt ggt ggt gac ttc ctg ccg cac tac  
 Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Asp Phe Leu Pro His Tyr  
 225 230 235

757  
 aaa aac acc tct ctg ggt cac cgt ccg taatggatcc  
 Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro  
 240 245

- <210> 1056
- <211> 248
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <223> Description of Artificial Sequence:Fc-TNF-ALPHA INHIBITOR

<400> 1056  
 Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu  
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro  
 245

<210> 1057

<211> 761

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ALPH  
 INHIBITOR Fc

<220>

<221> CDS

<222> (4)...(747)

<400> 1057

cat atg gac ttc ctg ccg cac tac aaa aac acc tct ctg ggt cac cgt 48  
 Met Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg  
 1 5 10 15

ccg ggt gga ggc ggt ggg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgc cca 96  
 Pro Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
 20 25 30

gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa 144  
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 35 40 45

ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gty 192

Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val		
	50						55					60					
gtg	gtg	gac	gtg	agc	cac	gaa	gac	ccg	gag	gtc	aag	ttc	aac	tgg	tac	240	
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr		
	65					70					75						
gtg	gac	ggc	gtg	gag	gtg	cat	aat	gcc	aag	aca	aag	ccg	cgg	gag	gag	288	
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu		
	80					85				90					95		
cag	tac	aac	agc	acg	tac	cgt	gtg	gtc	agc	gtc	ctc	acc	gtc	ctg	cac	336	
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His		
				100					105					110			
cag	gac	tgg	ctg	aat	ggc	aag	gag	tac	aag	tgc	aag	gtc	tcc	aac	aaa	384	
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys		
			115					120					125				
gcc	ctc	cca	gcc	ccc	atc	gag	aaa	acc	atc	tcc	aaa	gcc	aaa	ggg	cag	432	
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln		
		130					135					140					
ccc	cga	gaa	cca	cag	gtg	tac	acc	ctg	ccc	cca	tcc	cgg	gat	gag	ctg	480	
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu		
	145					150					155						
acc	aag	aac	cag	gtc	agc	ctg	acc	tgc	ctg	gtc	aaa	ggc	ttc	tat	ccc	528	
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro		
	160					165				170					175		
agc	gac	atc	gcc	gtg	gag	tgg	gag	agc	aat	ggg	cag	ccg	gag	aac	aac	576	
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn		
				180					185					190			
tac	aag	acc	acg	cct	ccc	gtg	ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	ttc	ttc	ctc	624	
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu		
				195				200						205			
tac	agc	aag	ctc	acc	gtg	gac	aag	agc	agg	tgg	cag	cag	ggg	aac	gtc	672	
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val		
		210					215						220				
ttc	tca	tgc	tcc	gtg	atg	cat	gag	gct	ctg	cac	aac	cac	tac	acg	cag	720	
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln		
		225				230					235						
aag	agc	ctc	tcc	ctg	tct	ccg	ggt	aaa	taatggatcc	gcgg						761	

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
240 245

<210> 1058

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ALPHA  
INHIBITOR Fc

<400> 1058

Met Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro  
1 5 10 15

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

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
35 40 45

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

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
65 70 75 80

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
85 90 95

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
100 105 110

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
115 120 125

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
130 135 140

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr  
145 150 155 160

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
165 170 175

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

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

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

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
 225 230 235 240

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 245

<210> 1059

<211> 763

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Fc IL-1  
 ANTAGONIST

<220>

<221> CDS

<222> (4)..(747)

<400> 1059

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

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

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

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

gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc 240  
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
 65 70 75

acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg 288  
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
 80 85 90 95

aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc 336  
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
 100 105 110

ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca 384  
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
 115 120 125

cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag 432  
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
 130 135 140

gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc 480  
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
 145 150 155

gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg 528  
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
 160 165 170 175

cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 576  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
 180 185 190

acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 624  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
 195 200 205

gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 672  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
 210 215 220

ctg tct ccg ggt aaa ggt gga ggt ggt ggt ttc gaa tgg acc ccg ggt 720  
 Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Phe Glu Trp Thr Pro Gly  
 225 230 235

tac tgg cag ccg tac gct ctg ccg ctg taatggatcc ctcgag 763  
 Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
 240 245

&lt;210&gt; 1060

&lt;211&gt; 248

&lt;212&gt; PRT

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

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 35 40 45

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

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val  
 65 70 75 80

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 85 90 95

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 100 105 110

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala  
 115 120 125

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro  
 130 135 140

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr  
 145 150 155 160

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser  
 165 170 175

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

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

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

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys  
 225 230 235 240

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 245

225

230

235

240

Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu  
245

&lt;210&gt; 1061

&lt;211&gt; 757

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
Fc

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (4)..(747)

&lt;400&gt; 1061

cat atg ttc gaa tgg acc ccg ggt tac tgg cag ccg tac gct ctg ccg 48  
Met Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro  
1 5 10 15

ctg ggt gga ggc ggt ggg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgc cca 96  
Leu Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
20 25 30

gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa 144  
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
35 40 45

ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg 192  
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
50 55 60

gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac 240  
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
65 70 75

gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag 288  
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
80 85 90 95

cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac 336  
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
100 105 110

cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa 384  
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 115 120 125

gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag 432  
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 130 135 140

ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg 480  
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu  
 145 150 155

acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc 528  
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 160 165 170 175

agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac 576  
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 180 185 190

tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc 624  
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 195 200 205

tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc 672  
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 210 215 220

ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag 720  
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 225 230 235

aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatggatcc 757  
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 240 245

<210> 1062

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<223> Description of Artificial Sequence: IL-1 ANTAGONIST

Fc

<400> 1062

Met Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr Trp Gln Pro Tyr Ala Leu Pro Leu

1

5

10

15



<213> Artificial Sequence

<223> Description of Artificial Sequence:Fc IL-1

ANTAGONIST ..

<400> 1060

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Phe Glu Trp Thr Pro Gly Tyr

&lt;210&gt; 1063

&lt;211&gt; 773

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:Fc-VEGF  
ANTAGONIST

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (4)..(759)

&lt;400&gt; 1063

cat atg gac aaa act cac aca tgt cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc	48
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu	
1 5 10 15	
ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc	96
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	
20 25 30	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg	144
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	
35 40 45	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg	192
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	
50 55 60	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc	240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	
65 70 75	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg	288
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu	
80 85 90 95	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc	336
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala	
100 105 110	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca	384
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	
115 120 125	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag	432
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln	

130	135	140	
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc			480
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala			
145	150	155	
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg			528
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr			
160	165	170	175
cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc			576
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu			
180	185	190	
acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc			624
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser			
195	200	205	
gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc			672
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser			
210	215	220	
ctg tct ccg ggt aaa ggt ggt ggt ggt ggt gtt gaa ccg aac tgt gac			720
Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Val Glu Pro Asn Cys Asp			
225	230	235	
atc cat gtt atg tgg gaa tgg gaa tgt ttt gaa cgt ctg taactcgagg			769
Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe Glu Arg Leu			
240	245	250	

atcc 773

- <210> 1064
- <211> 252
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <223> Description of Artificial Sequence:Fc-VEGF  
ANTAGONIST

<400> 1064

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

511

35 40 45  
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
50 55 60  
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
65 70 75 80  
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
85 90 95  
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
100 105 110  
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
115 120 125  
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
130 135 140  
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
145 150 155 160  
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
165 170 175  
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
180 185 190  
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
195 200 205  
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
210 215 220  
Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile  
225 230 235 240  
His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe Glu Arg Leu  
245 250

<210> 1065

<211> 773

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence: VEGF ANTAGONIST  
Fc

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (4) .. (759)

&lt;400&gt; 1065

cat atg gtt gaa ccg aac tgt gac atc cat gtt atg tgg gaa tgg gaa	48
Met Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu	
1 5 10 15	
tgt ttt gaa cgt ctg ggt ggt ggt ggt ggt gac aaa act cac aca tgt	96
Cys Phe Glu Arg Leu Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys	
20 25 30	
cca ccg tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc	144
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu	
35 40 45	
ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag	192
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu	
50 55 60	
gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag	240
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys	
65 70 75	
ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag	288
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys	
80 85 90 95	
ccg cgg gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc	336
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu	
100 105 110	
acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag	384
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys	
115 120 125	
gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa	432
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys	
130 135 140	
gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc	480
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser	
145 150 155	

cgg gat gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa 528  
 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
 160 165 170 175

ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag 576  
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
 180 185 190

ccg gag aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc 624  
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
 195 200 205

tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag 672  
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
 210 215 220

cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac 720  
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
 225 230 235

cac tac acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taactcgagg 769  
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 240 245 250

atcc 773

<210> 1066

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<223> Description of Artificial Sequence: VEGF ANTAGONIST

Fc

<400> 1066

Met Val Glu Pro Asn Cys Asp Ile His Val Met Trp Glu Trp Glu Cys  
 1 5 10 15

Phe Glu Arg Leu Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro  
 20 25 30

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

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

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe  
 65 70 75 80  
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 85 90 95  
 Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 100 105 110  
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 115 120 125  
 Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 130 135 140  
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg  
 145 150 155 160  
 Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 165 170 175  
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 180 185 190  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 195 200 205  
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln  
 210 215 220  
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 225 230 235 240  
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 245 250

<210> 1067

<211> 748

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Fc-MMP  
INHIBITOR

<220>

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (4)..(732)

&lt;400&gt; 1067

cat atg gac aaa act cac aca tgt cca cct tgt cca gct ccg gaa ctc	48
Met Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu	
1 5 10 15	
ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa ccc aag gac acc	96
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr	
20 25 30	
ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg gtg gtg gac gtg	144
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	
35 40 45	
agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac gtg gac ggc gtg	192
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	
50 55 60	
gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag cag tac aac agc	240
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser	
65 70 75	
acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac cag gac tgg ctg	288
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu	
80 85 90 95	
aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa gcc ctc cca gcc	336
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala	
100 105 110	
ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg cag ccc cga gaa cca	384
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro	
115 120 125	
cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag ctg acc aag aac cag	432
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln	
130 135 140	
gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat ccc agc gac atc gcc	480
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala	
145 150 155	
gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac aac tac aag acc acg	528
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr	
160 165 170 175	



cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc ctc tac agc aag ctc 576  
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
 180 185 190

acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac gtc ttc tca tgc tcc 624  
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
 195 200 205

gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg cag aag agc ctc tcc 672  
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
 210 215 220

ctg tct ccg ggt aaa ggt gga ggt ggt ggt tgc acc acc cac tgg ggt 720  
 Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Thr His Trp Gly  
 225 230 235

ttc acc ctg tgc taatggatcc ctcgag 748  
 Phe Thr Leu Cys  
 240

<210> 1068

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<223> Description of Artificial Sequence:Fc-MMP  
 INHIBITOR

<400> 1068

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

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

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

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

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

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

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

517

100		105		110											
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
		115					120						125		
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
	130					135					140				
Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
145					150					155					160
Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro
				165					170						175
Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr
			180					185					190		
Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
		195					200						205		
Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
	210					215					220				
Ser	Pro	Gly	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Cys	Thr	Thr	His	Trp	Gly	Phe
225					230					235					240
Thr	Leu	Cys													

<210> 1069

<211> 763

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MMP INHIBITOR

Fc

<220>

<221> CDS

<222> (4)..(753)

<400> 1069

cat atg tgc acc acc cac tgg ggt ttc acc ctg tgc ggt gga ggc ggt 48

Met Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys Gly Gly Gly Gly

1

5

10

15

ggg gac aaa ggt gga ggc ggt ggg gac aaa act cac aca tgt cca cct	96
Gly Asp Lys Gly Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro	
20 25 30	
tgc cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtt ttc ctc ttc ccc	144
Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro	
35 40 45	
cca aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc ccg acc cct gag gtc aca	192
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr	
50 55 60	
tgc gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac	240
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn	
65 70 75	
tgg tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg ccg	288
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg	
80 85 90 95	
gag gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc	336
Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val	
100 105 110	
ctg cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc	384
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser	
115 120 125	
aac aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa	432
Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys	
130 135 140	
ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc ccg gat	480
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp	
145 150 155	
gag ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc	528
Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe	
160 165 170 175	
tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag	576
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu	
180 185 190	
aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc	624
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe	
195 200 205	

ttc ctc tac agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg 672  
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 210 215 220

aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac 720  
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 225 230 235

acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa taatggatcc 763  
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 240 245 250

<210> 1070

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<223> Description of Artificial Sequence:MMP INHIBITOR

Fc

<400> 1070

Met Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys Gly Gly Gly Gly Gly  
 1 5 10 15

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

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

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

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 65 70 75 80

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 85 90 95

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

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

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 130 135 140

520

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
145 150 155 160

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
165 170 175

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

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

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

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
225 230 235 240

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
245 250

<210> 1071

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:INTEGRIN  
BINDING PEPTIDE

<400> 1071

Cys Gly Arg Glu Cys Pro Arg Leu Cys Gln Ser Ser Cys  
1 5 10

<210> 1072

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:INTEGRIN  
BINDING PEPTIDE

<400> 1072

Cys Asn Gly Arg Cys Val Ser Gly Cys Ala Gly Arg Cys  
1 5 10

<210> 1073

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:INTEGRIN  
BINDING PEPTIDE

<400> 1073

Cys Leu Ser Gly Ser Leu Ser Cys  
1 5

<210> 1074

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:INTEGRIN  
BINDING PEPTIDE

<400> 1074

Asn Gly Arg Ala His Ala  
1 5

<210> 1075

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:INTEGRIN  
BINDING PEPTIDE

<220>

<221> CDS

<222> (10)..(189)

<400> 1075

Cys Asn Gly Arg Cys

1

5

<210> 1076

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:INTEGRIN  
BINDING PEPTIDE

<400> 1076

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys

1

5

<210> 1077

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:INTEGRIN  
BINDING PEPTIDE

<400> 1077

Cys Gly Ser Leu Val Arg Cys

1

5

<210> 1078

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:INTEGRIN  
BINDING PEPTIDE

<400> 1078

Arg Thr Asp Leu Asp Ser Leu Arg

1

5

&lt;210&gt; 1079

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:INTEGRIN  
BINDING PEPTIDE

&lt;400&gt; 1079

Gly Asp Leu Asp Leu Leu Lys Leu Arg Leu Thr Leu  
1 5 10

&lt;210&gt; 1080

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial  
Sequence:INTEGRIN-BINDING PEPTIDE

&lt;400&gt; 1080

Gly Asp Leu His Ser Leu Arg Gln Leu Leu Ser Arg  
1 5 10

&lt;210&gt; 1081

&lt;211&gt; 12

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial  
Sequence:INTEGRIN-BINDING PEPTIDE

&lt;400&gt; 1081

Arg Asp Asp Leu His Met Leu Arg Leu Gln Leu Trp  
1 5 10



<210> 1082  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial  
Sequence: INTEGRIN-BINDING PEPTIDE

<400> 1082  
Ser Ser Asp Leu His Ala Leu Lys Lys Arg Tyr Gly  
1 5 10

<210> 1083  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial  
Sequence: INTEGRIN-BINDING PEPTIDE

<400> 1083  
Arg Gly Asp Leu Lys Gln Leu Ser Glu Leu Thr Trp.  
1 5 10

<210> 1084  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial  
Sequence: INTEGRIN-BINDING PEPTIDE

<400> 1084  
Arg Gly Asp Leu Ala Ala Leu Ser Ala Pro Pro Val  
1 5 10

<210> 1085  
<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 1085

Asp Phe Leu Pro His Tyr Lys Asn Thr Ser Leu Gly His Arg Pro  
1                    5                    10                    15

<210> 1086

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VEGF ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 1086

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

Glu Ser

<210> 1087

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:VEGF ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 1087

Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Val Ala Asp Asp Asn Gly Met Cys Val  
1                    5                    10                    15

Thr Glu Ala Gln

20



<210> 1091  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:VEGF ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 1091  
Gly Gly Asn Glu Cys Asp Ile Ala Arg Met Trp Glu Trp Glu Cys Phe  
1 5 10 15

Glu Arg Leu

<210> 1092  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:VEGF ANTAGONIST  
PEPTIDE

<400> 1092  
Arg Gly Trp Val Glu Ile Cys Ala Ala Asp Asp Tyr Gly Arg Cys Leu  
1 5 10 15

<210> 1093  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:MMP INHIBITOR  
PEPTIDE

<400> 1093  
Cys Leu Arg Ser Gly Xaa Gly Cys  
1 5

<210> 1094  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:MMP INHIBITOR  
PEPTIDE

<400> 1094  
Cys Xaa Xaa His Trp Gly Phe Xaa Xaa Cys  
1 5 10

<210> 1095  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:MMP INHIBITOR  
PEPTIDE

<400> 1095  
Cys Xaa Pro Xaa Cys  
1 5

<210> 1096  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:MMP INHIBITOR  
PEPTIDE

<400> 1096  
Cys Arg Arg His Trp Gly Phe Glu Phe Cys  
1 5 10

<210> 1097  
<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MMP INHIBITOR  
PEPTIDE

<400> 1097

Ser Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Ser  
1 5 10

<210> 1098

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:MMP INHIBITOR  
PEPTIDE

<400> 1098

Cys Ser Leu His Trp Gly Phe Trp Trp Cys  
1 5 10

<210> 1099

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:CARBOHYDRATE  
(GD1 ALPHA) MIMETIC PEPTIDE

<400> 1099

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

<210> 1100

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: BETA-2 GP1AB  
BINDING PEPTIDE

<400> 1100

Leu Lys Thr Pro Arg Val  
1 5

<210> 1101

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: BETA-2 GP1AB  
BINDING PEPTIDE

<400> 1101

Asn Thr Leu Lys Thr Pro Arg Val  
1 5

<210> 1102

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: BETA-2 GP1AB  
BINDING PROTEIN

<400> 1102

Asn Thr Leu Lys Thr Pro Arg Val Gly Gly Cys  
1 5 10

<210> 1103

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: BETA-2 GP1AB  
BINDING PROTEIN

<400> 1103

Lys Asp Lys Ala Thr Phe

1

5

<210> 1104

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: BETA-1 GPIAB  
BINDING PROTEIN

<400> 1104

Lys Asp Lys Ala Thr Phe Gly Cys His Asp

1

5

10

<210> 1105

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: BETA-2 GPIAB  
BINDING PEPTIDE

<400> 1105

Lys Asp Lys Ala Thr Phe Gly Cys His Asp Gly Cys

1

5

10

<210> 1106

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: BETA-2 GPIAB  
BINDING PROTEIN

<400> 1106

Thr Leu Arg Val Tyr Lys



1

5

<210> 1107  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: BETA-2 GP1AB  
BINDING PROTEIN

<400> 1107  
Ala Thr Leu Arg Val Tyr Lys Gly Gly  
1 5

<210> 1108  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: BETA-2 GP1AB  
BINDING PROTEIN

<400> 1108  
Cys Ala Thr Leu Arg Val Tyr Lys Gly Gly  
1 5 10

<210> 1109  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence: MEMBRANE  
TRANSPORTING PEPTIDE

<400> 1109  
Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu  
1 5 10



<212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:Fc-TNF ALPHA  
 PCR PRIMER

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(126)

<400> 1113

ccg cgg atc cat tac gga cgg tga ccc aga gag gtg ttt ttg tag tgc 48  
 Pro Arg Ile His Tyr Gly Arg Pro Arg Glu Val Phe Leu Cys  
 1 5 10 15

ggc agg aag tca cca cca cct cca cct tta ccc 81  
 Gly Arg Lys Ser Pro Pro Pro Pro Pro Leu Pro  
 20 25

<210> 1114

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<223> Description of Artificial Sequence:Fc-TNF ALPHA  
 PCR PRIMER

<400> 1114

Pro Arg Ile His Tyr Gly Arg  
 1 5

<210> 1115

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<223> Description of Artificial Sequence:Fc-TNF ALPHA  
 PCR PRIMER

<400> 1115

Pro Arg Glu Val Phe Leu  
 1 5

<210> 1116...

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<223> Description of Artificial Sequence:Fc-TNF ALPHA  
PCR PRIMER

<400> 1116

Cys Gly Arg Lys Ser Pro Pro Pro Pro Pro Leu Pro  
1 5 10

<210> 1117

<211> 81

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:TNF-ALPHA  
INHIBITOR-Fc PCR PRIMER

<400> 1117

gaataacata tggacttct gccgcactac aaaaacacct ctctgggtca ccgtccgggt 60  
ggagggcggtg gggacaaaac t 81

<210> 1118

<211> 81

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
PCR PRIMER

<400> 1118

ccgcggatcc attacagcgg cagagcgtac ggctgccagt aaccgggggt ccattcgaaa 60  
ccaccacctc cacctttacc c 81

<210> 1119

<211> 81

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:IL-1 ANTAGONIST  
-Fc PCR PRIMER

<400> 1119

gaataacata tggtcgaatg gacccccgggt tactggcagc cgtacgctct gccgctgggt 60  
ggaggcgggtg gggacaaaac t 81

<210> 1120  
<211> 57  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:Fc-VEGF  
ANTAGONIST OLIGONUCLEOTIDE

<400> 1120  
gttgaaccga actgtgacat ccatgttatg tgggaatggg aatgttttga acgtctg 57

<210> 1121  
<211> 57  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:Fc-VEGF  
ANTAGONIST OLIGONUCLEOTIDE

<400> 1121  
cagacgttca aaacattccc attcccacat aacatggatg tcacagttcg gttcaac 57

<210> 1122  
<211> 57  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:Fc-VEGF  
ANTAGONIST PCR TEMPLATE

<400> 1122  
gttgaaccga actgtgacat ccatgttatg tgggaatggg aatgttttga acgtctg 57

<210> 1123  
<211> 48  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Zlúčenina obecného vzorca

$(X^1)_a - F^1 - (X^2)_b$  a jej multiméry, kde  $F^1$  je Fc doména;

$X^1$  a  $X^2$  sú každý jednotlivito vybraný z

$-(L^1)_c - P^1$ ;

$-(L^1)_c - P^1 - (L^2)_d - P^2$ ;

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

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

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

$L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  a  $L^4$  sú vzájomne na sebe nezávislé linkery;

a, b, c, d, e, a f dosahujú nezávisle hodnôt 0 alebo 1, za predpokladu, že aspoň jeden z a alebo b je 1.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, majúca obecný vzorec  $X^1 - F^1$  alebo  $F^1 - X^2$ .

3. Zlúčenina podľa nároku 1, majúca obecný vzorec  $F^1 - (L^1)_c - P^1$ .

4. Zlúčenina podľa nároku 1, majúca obecný vzorec  $F^1 - (L^1)_c - P^1 - (L^2)_d - P^2$ .

5. Zlúčenina podľa nároku 1, kde  $F^1$  je Fc doménou IgG.

6. Zlúčenina podľa nároku 1, kde  $F^1$  je Fc doménou IgG1.

7. Zlúčenina podľa nároku 1, kde  $F^1$  obsahuje sekvenciu SEQ ID NO: 2.

8. Zlúčenina podľa nároku 1, kde  $X^1$  a  $X^2$  obsahujú sekvenciu peptidu IL-1 antagonistu.

9. Zlúčenina podľa nároku 8, kde sekvencia peptidu IL-1 antagonistu je vybratá zo sekvencií  
SEQ ID NO: 212, 907, 908, 910, 917 a 979.

10. Zlúčenina podľa nároku 8, kde sekvencia peptidu IL-1 antagonistu je vybratá zo sekvencií  
SEQ ID NO: 213 až 271, 671 až 906, 911 až 916 a 918 až 1023.

11. Zlúčenina podľa nároku 8, kde F<sup>1</sup> obsahuje sekvenciu SEQ  
ID NO: 2.

12. Zlúčenina podľa nároku 1, kde X<sup>1</sup> a X<sup>2</sup> obsahujú sekvenciu  
EPO-mimetického peptidu.

13. Zlúčenina podľa nároku 12, kde sekvencia EPO-mimetického  
peptidu je vybratá z tabuľky 5.

14. Zlúčenina podľa nároku 12, kde F<sup>1</sup> obsahuje sekvenciu SEQ  
ID NO: 2.

15. Zlúčenina podľa nároku 12 obsahujúca sekvenciu vybratú  
zo SEQ ID NO: 83, 84, 85, 124, 419, 420, 421 a 461.

16. Zlúčenina podľa nároku 12 obsahujúca sekvenciu vybratú  
zo SEQ ID NO: 339 a 340.

17. Zlúčenina podľa nároku 12 obsahujúca sekvenciu vybratú  
zo SEQ ID NO: 20 a 22.

18. Zlúčenina podľa nároku 3, kde P<sup>1</sup> je sekvencia TPO  
mimetického peptidu.

19. Zlúčenina podľa nároku 18, kde P<sup>1</sup> je sekvencia TPO-

mimetickeho peptidu je vybrata z tabulky 6.

20. Zlucenina podla naroku 18, kde F<sup>1</sup> obsahuje sekvenciu SEQ ID NO: 2.

21. Zlucenina podla naroku 18 obsahujuca sekvenciu vybratu zo SEQ ID NO: 6 a 12.

22. DNA kodujuca zluceninu podla ktoréhokolvek naroku 1 až 21.

23. Expresny vektor obsahujuci DNA podla naroku 22.

24. Hostitelska bunka obsahujuca expresny vektor podla naroku 23.

25. Bunka podla naroku 24, kde je bunka bunkou *E.coli*.

26. Spôsob prípravy farmakologicky aktívnej zlúčeniny v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje:

a) výber aspoň jedného randomizovaného peptidu, ktorý moduluje aktivitu proteínu podľa vynálezu

b) prípravu farmakologického činidla, ktoré obsahuje aspoň jednu Fc doménu kovalentne viazanú k aspoň jednej aminokyselinovej sekvencii vybratého peptidu či peptidov.

27. Spôsob podla naroku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že peptid je vybratý postupom obsahujúcom výber z fágovej knižnice (phage display library), knižnice prezentovanej v *E.coli*, ribozomálnej knižnice alebo chemickej peptidovej knižnice.

28. Spôsob podla naroku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že príprava farmakologického činidla obsahuje:



- a) prípravu génového konštruktú obsahujúceho sekvenciu nukleových kyselín kódujúcich vybraný peptid a sekvenciu nukleových kyselín kódujúcich Fc doménu; a  
b) exprimujúci génový konštrukt.

29. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa génový konštrukt exprimuje v *E.coli*.

30. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že proteín podľa vynálezu je bunecný povrchový receptor.

31. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že peptid podľa vynálezu má lineárny epitop.

32. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že peptid podľa vynálezu je cytokínový receptor.

33. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že peptid je EPO-mimetický peptid.

34. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že peptid je TPO-mimetický peptid.

35. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že peptid je IL-1 antagonist.

36. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že peptid je MMP inhibítor alebo VEGF antagonist.

37. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že peptid je TNF-antagonista.

38. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že peptid je TNF-antagonista.

t ý m, že peptid je CTLA4-mimetický peptid.

39. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že peptid je vybraný z tabuliek 4 až 20.

40. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že peptid je vybraný postupom, ktorý zahŕňa:

a) prípravu génového konštruktú obsahujúceho sekvenciu nukleovej kyseliny kódujúcej prvý vybraný peptid a sekvenciu nukleovej kyseliny kódujúcej Fc domény.

b) prevedenie polymerázovej reťazovej reakcie s využitím génového konštruktú a mutagenizačných primérov, kedy

i) prvý mutagenizačný primér obsahuje sekvenciu nukleovej kyseliny komplementárnej k 5' koncu kódujúceho vlákna génového konštruktú;

ii) druhý mutagenizačný primér obsahuje sekvenciu nukleovej kyseliny komplementárnej k 3' koncu nekódujúceho vlákna génového konštruktú.

41. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina je derivatizovaná.

42. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že derivatizovaná zlúčenina obsahuje cyklickú časť, namiesto krížového spojenia, spojenia bez peptidovej väzby, N-koncové nahradenie, C-koncové nahradenie alebo modifikovaný aminokyselinový zvyšok.

43. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že Fc doména je IgG Fc doménou.

44. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že nosič je IgG1 Fc doménou.

45. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že nosič obsahuje sekvenciu SEQ ID NO:2.

46. Spôsob podľa nároku 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pripravená zlúčenina má obecný vzorec  $(X^1)_a - F^1 - (X^2)_b$  a jej multiméry, kde

$F^1$  je Fc doména;

$X^1$  a  $X^2$  sú každý jednotlivo vybrané z

$-(L^1)_c - P^1$ ;

$-(L^1)_c - P^1 - (L^2)_d - P^2$ ;

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

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

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

$L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$  a  $L^4$  sú vzájomne na sebe nezávislé linkery;

a, b, c, d, e, a f dosahujú nezávisle hodnôt 0 alebo 1, za predpokladu, že aspoň jeden z a alebo b je 1.

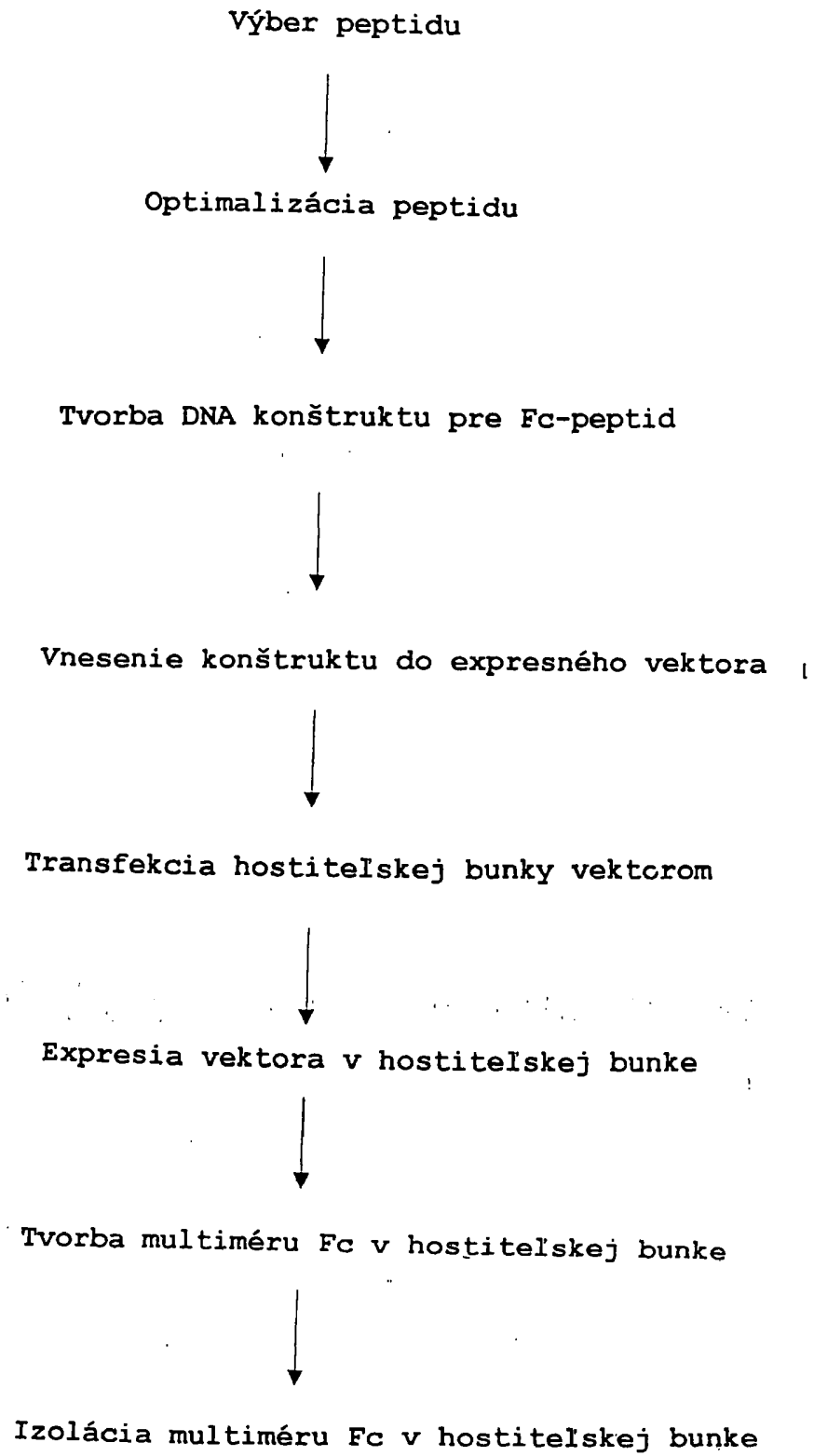
47. Spôsob podľa nároku 46, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pripravená zlúčenina má obecný vzorec  $X^1 - F^1$  alebo  $F^1 - X^2$ .

48. Spôsob podľa nároku 46, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že pripravená zlúčenina má obecný vzorec  $F^1 - (L^1)_c - P^1$ , alebo  $F^1(L^1)_c - P^1 - (L^2)_d - P^2$ .

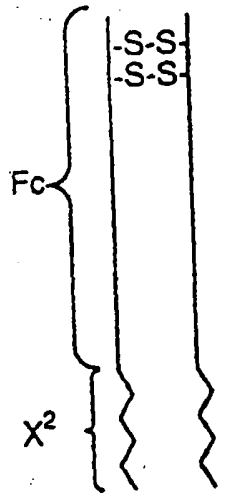
49. Spôsob podľa nároku 46, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že  $F^1$  je IgG Fc doména.

50. Spôsob podľa nároku 46, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že  $F^1$  je IgG1 Fc doména.

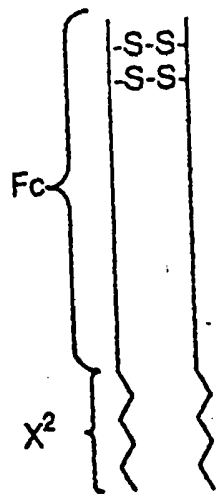
51. Spôsob podľa nároku 46, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že  $F^1$  obsahuje sekvenciu SEQ ID NO: 2.



Obr. 2A

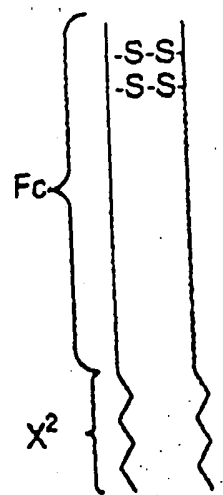


Obr. 2B

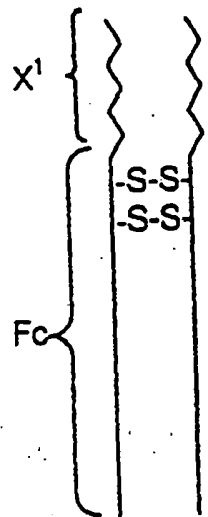


-S-S-  
-S-S-

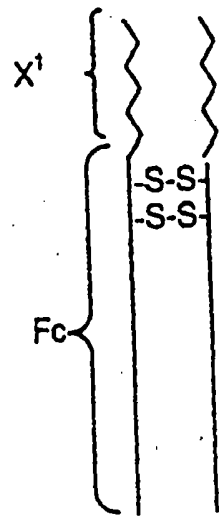
Obr. 2C



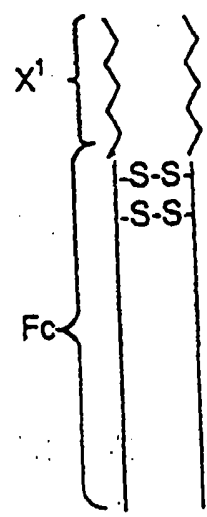
Obr. 2D



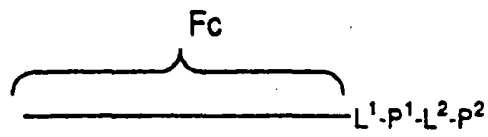
Obr. 2E



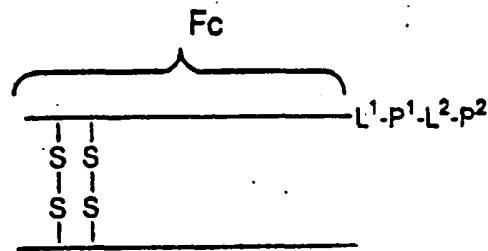
Obr. 2F



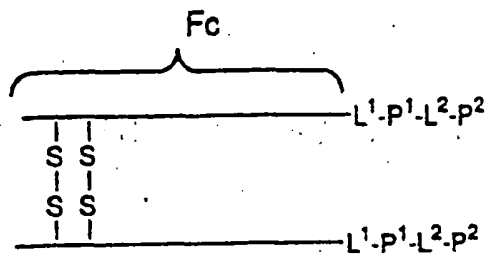
Obr. 3A



Obr. 3B



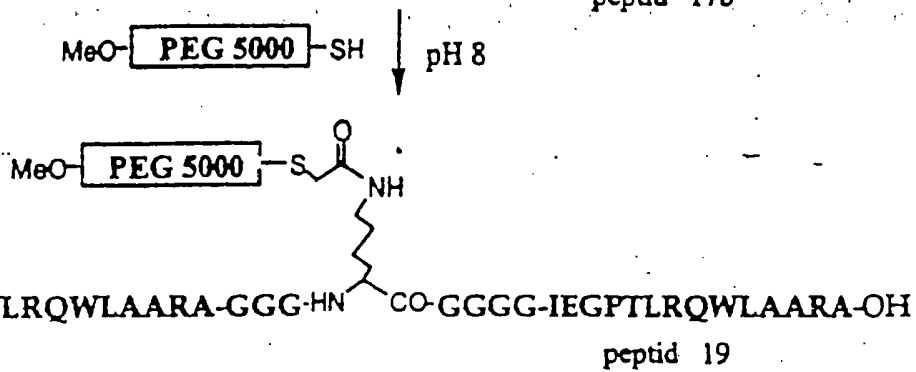
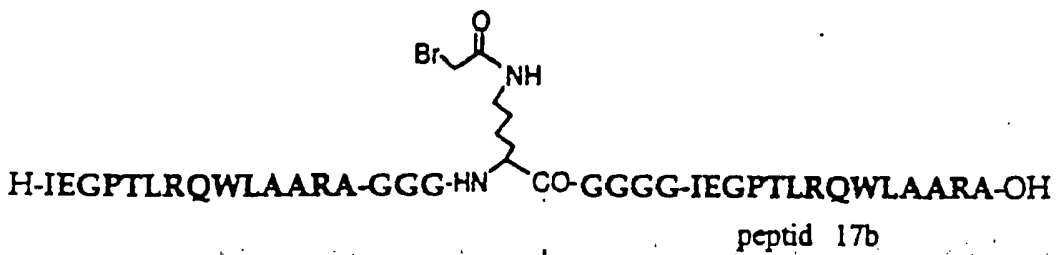
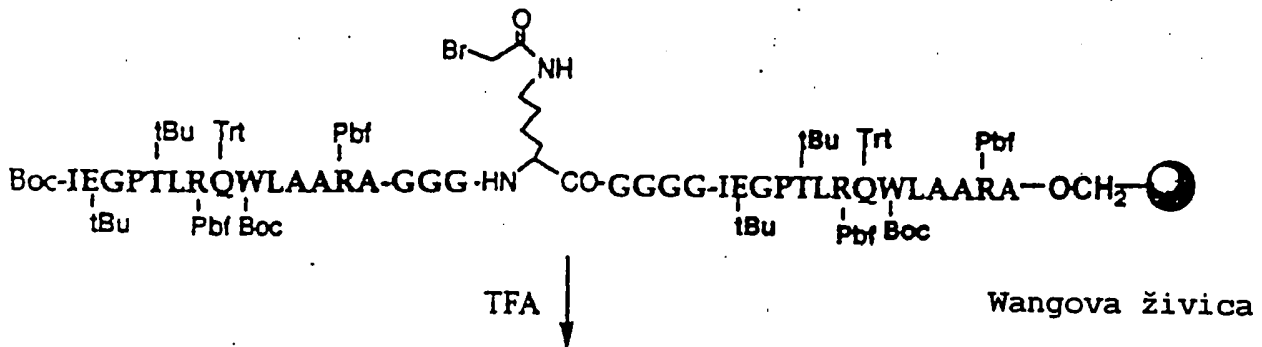
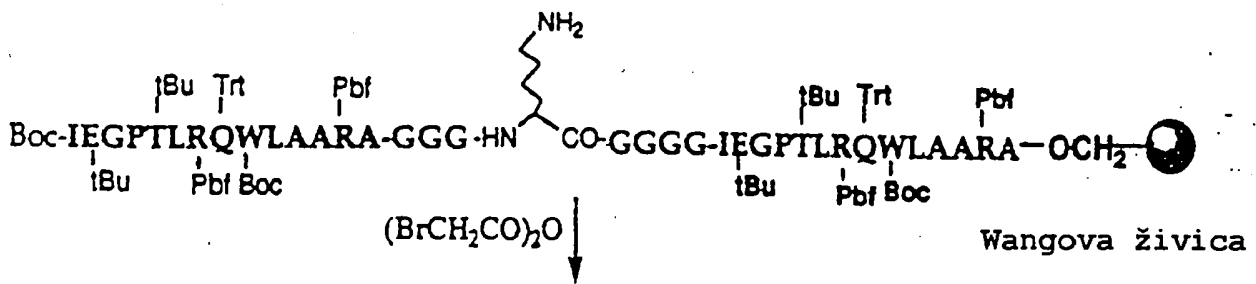
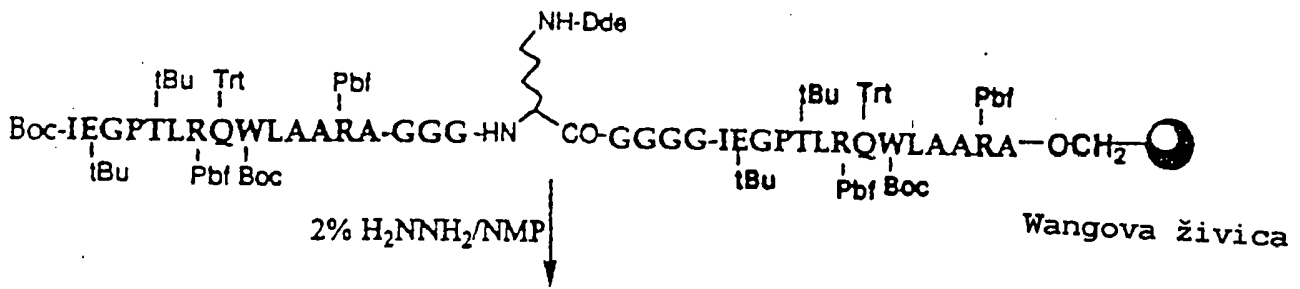
Obr. 3C



Obr. 4

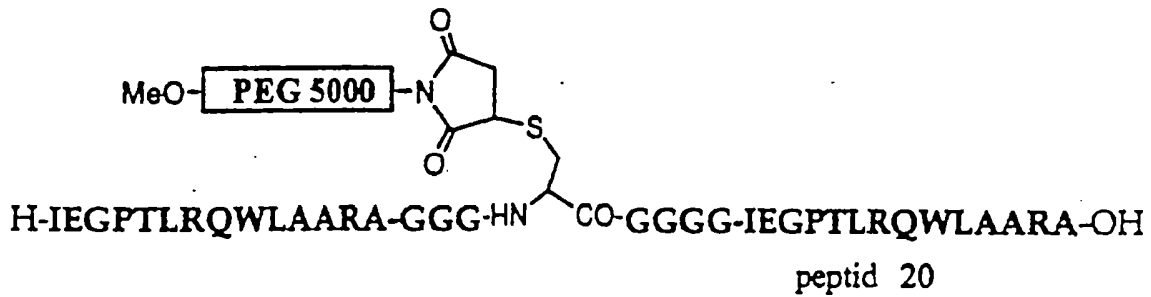
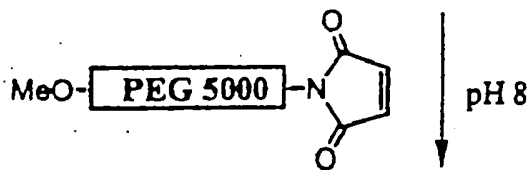
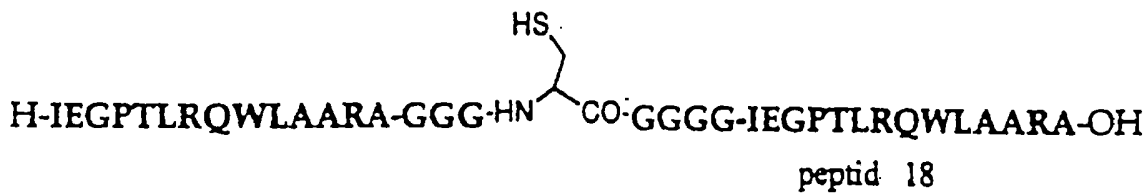
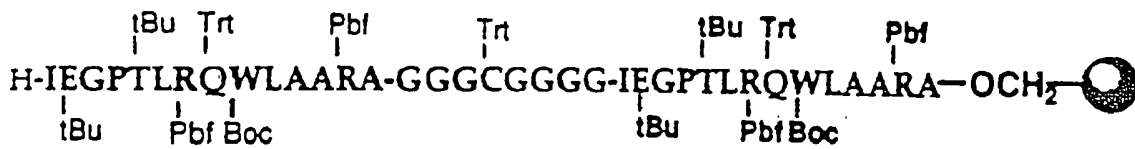
ATGGACAAAACTCACACATGTCCACCTTGTCAGCTCCGGAACCTCTGGGGGGACCGTCA  
 1 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 60  
 TACCTGTTTTGAGTGGTACAGGTGGAACAGGTCGAGGCCTTGAGGACCCCTGGCAGT  
 a M D K T H T C P P C P A P E L L G G P S  
 GTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC  
 61 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 120  
 CAGAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCAG  
 a V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V  
 ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG  
 121 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 180  
 TGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATGCAC  
 a T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y V  
 GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGG  
 181 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 240  
 CTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCTGTC  
 a D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T  
 TACCGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTAC  
 241 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 300  
 ATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCTTGACCAGTACTACCGTTCCCTCATG  
 a Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y  
 AAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCC  
 301 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 360  
 TTCACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTTCGG  
 a K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A  
 AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACC  
 361 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 420  
 TTTCCCGTCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGTAGGGCCCTACTCGACTGG  
 a K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L T  
 AAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG  
 421 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 480  
 TTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGGCAC  
 a K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V  
 GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGAC  
 481 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 540  
 CTCACCCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTGATGTTCTGGTGGGAGGGCAGACCTG  
 a E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D  
 TCCGACGGCTCCTTCTTCCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG  
 541 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 600  
 AGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTCGTC  
 a S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q  
 GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG  
 601 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 660  
 CCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTCTTC  
 a G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K  
 ACCCTCTGCTCTCTCTCCCGCTAAT  
 661 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 684  
 TCCGAGAGGGACAGAGCCCCATT

Obr. 5





Obr. 6







Obr. 9

XbaI

1 TCTAGATTGTTTTAACTAATTAAGGAGGAATAACATATGATCGAAGGTCCGACTCTGC 60  
 AGATCTAAACAAAATTGATTAATTTCTCTTATTGTATACTAGCTTCCAGGCTGAGACG  
 M I E G P T L R

61 GTCAGTGGCTGGCTGCTCGTGCTGGCGGTGGTGGCGGAGGGGTGGCATTGAGGGCCCAA 120  
 CAGTCACCGACCGACGAGCAGCAGCCGCCACCACCGCTCCCCACCGTAACCTCCCGGTT  
 Q W L A A R A G G G G G G G G I E G P T

121 CCCTTCGCCAATGGCTTGCAGCACGGCAGGGGAGGCGGTGGGACAAAACCTCACACAT 180  
 GGGAAAGCGGTTACCGAACGTCGTGCGCGTCCCCCTCCGCCACCCTGTTTTGAGTGTGTA  
 L R Q W L A A R A G G G G G G D K T H T C

181 GTCCACCTTGCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTTTCTCTTCCCCCAA 240  
 CAGGTGGAACGGGTGCTGGACTTGAGGACCCCCCTGGCAGTCAAAGGAGAAGGGCGTT  
 P P C P A P E L L G G P S V F L P P P K

241 AACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATCGGTGGTGGGACG 300  
 TTGGGTTCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCAGTGTACGCACCACCACCTGC  
 P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V

301 TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATA 360  
 ACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTAT  
 S H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N

361 ATGCCAAGACAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCC 420  
 TACGGTTCTGTTTCCGGCCCTCCTCGTCATGTTGTCGTGCATGCCACACCAGTCCGAGG  
 A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L

421 TCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACA 480  
 AGTGGCAGGACGTGGTCTGACCGACTTACCGTTCCTCATGTTACGTTCCAGAGGTTGT  
 T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K

481 AAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC 540  
 TTCGGGAGGGTCCGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTTCGGTTTCCCGTCCGGGCTCTTG  
 A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P

541 CACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGA 600  
 GTGTCCACATGTGGGACGGGGTAGGGCCCTACTCGACTGGTTCTTGGTCCAGTCCGACT  
 Q V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T

601 CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGACCAATGGCC 660  
 GGACGGACAGTTTCGAAGATAGGGTCCGTGTAGCGGCACCTCACCTCTCGTTACCCG  
 C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q

661 AGCCGGAGAACAACCTACAAGACCAGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC 720  
 TCGGCCTCTTGTGATGTTCTGGTGGGAGGGCAGCAGCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGG  
 P E N N Y K T T P P V L D S D G S F P L

721 TCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT 780  
 AGATGTCGTTGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTCCCTTGCAGAAAGTACGA  
 Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S

781 CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACCCGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG 840  
 GGCACCTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGTATGTCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGCC  
 V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G

BamHI

841 CTAAATGATGATCC 855  
 CATTATTACCTAGG

Obr. 10

XbaI

```

1 TCTAGATTTGTTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGATCGAAGGTCCGACTCTGC
.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
c AGATCTAAACAAAATTGATTAATTTCTCTTATTGTATACTAGCTTCCAGGCTGAGACG 60
M I E G P T L R
GTCAGTGGCTGGCTGCTCGTGCTGGTGGAGGCGGTGGGGACAAAACCTCACACATGTCCAC
61 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
c CAGTCACCGACCGACGAGCACGACCACCTCCGCCACCCCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTG 120
Q W L A A R A G G G G G D K T H T C P P
CTTGCCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTTTTCTCTTCCCCCAAAACCA
121 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
c GAACGGGTCGTGGACTTGAGGACCCCCCTGGCAGTCAAAAGGAGAAGGGGGTTTTGGGT 180
C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K
AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC
181 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
c TCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGG 240
D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H
ACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA
241 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
c TGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGT 300
E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K
AGACAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACC
301 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
c TCTGTTTTCGGGCCCTCCTCGTCATGTTGTCGTGCATGCCACACCAGTCGCAGGAGTGGC 360
T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGCCC
361 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
c AGGACGTGGTCCCTGACCGACTTACCGTTCCTCATGTTTCAGTTCAGAGGTTGTTTTGGG 420
L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L
TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGG
421 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
c AGGGTCGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTTCGGTTTCCCGTCCGGGGCTCTTGGTGTCC 480
P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V
TGTACACCCTGCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCC
481 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
c ACATGTGGACGGGGTAGGGCCCTACTCGACTGGTTCCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGG 540
Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C L
TGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG
541 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
c ACCAGTTTCCGAAGATAGGGTGCCTGTAGCGGCACCTCACCTCTCGTTACCCGTCGGCC 600
V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E
AGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTCTACA
601 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
c TCTTGTGATGTTCTGGTGGGAGGGCAGCACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGT 660
N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S
GCAAGCTCACCGTGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAAACGTCTTCTCATGCTCCGTGA
661 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
c CGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTCCGTCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACT 720
K L T V D K S R W Q Q G N V P S C S V M
TGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACCGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAT
721 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
c ACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGTATGTGCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTA 780
H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K

```

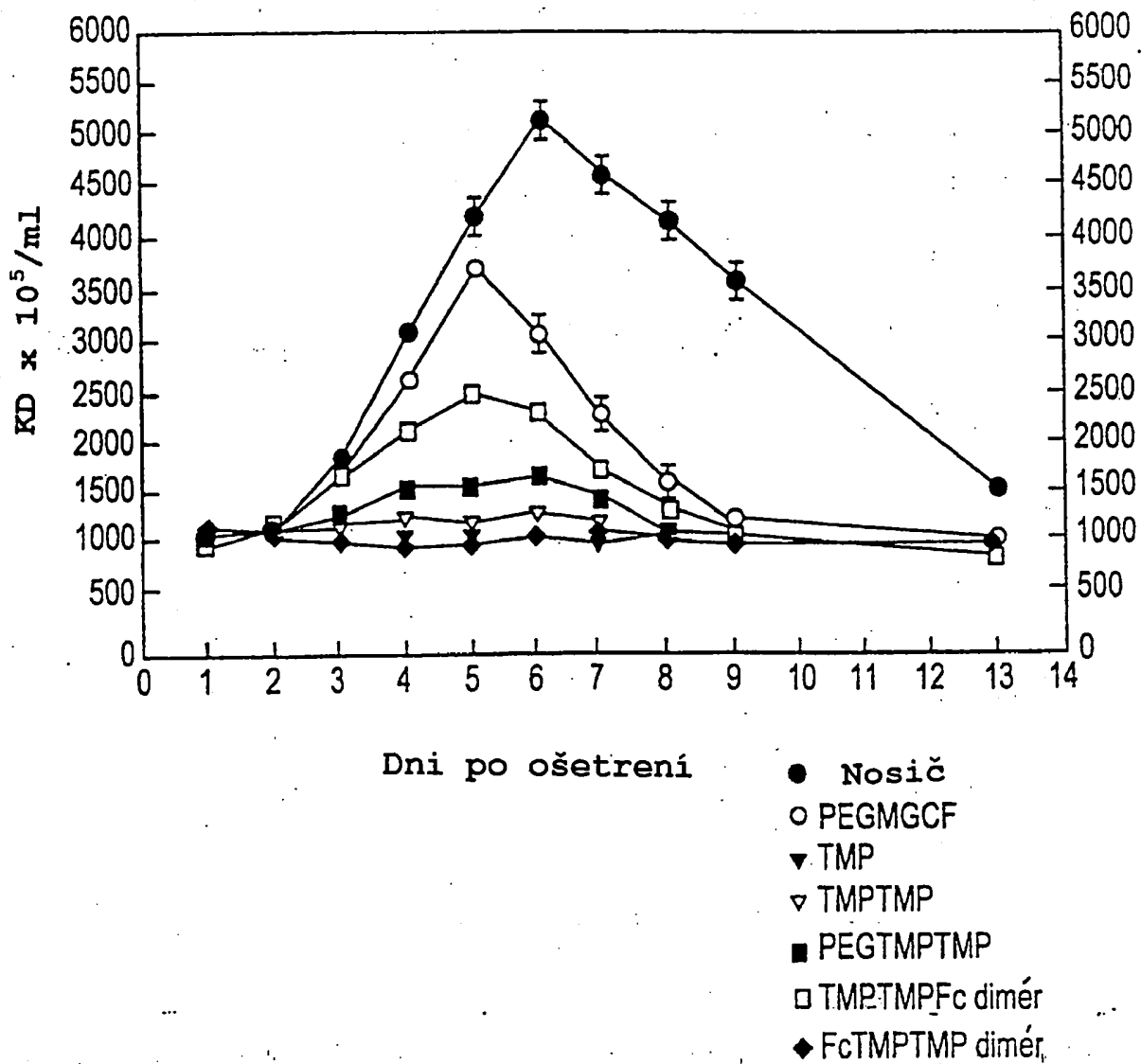
BamHI

```

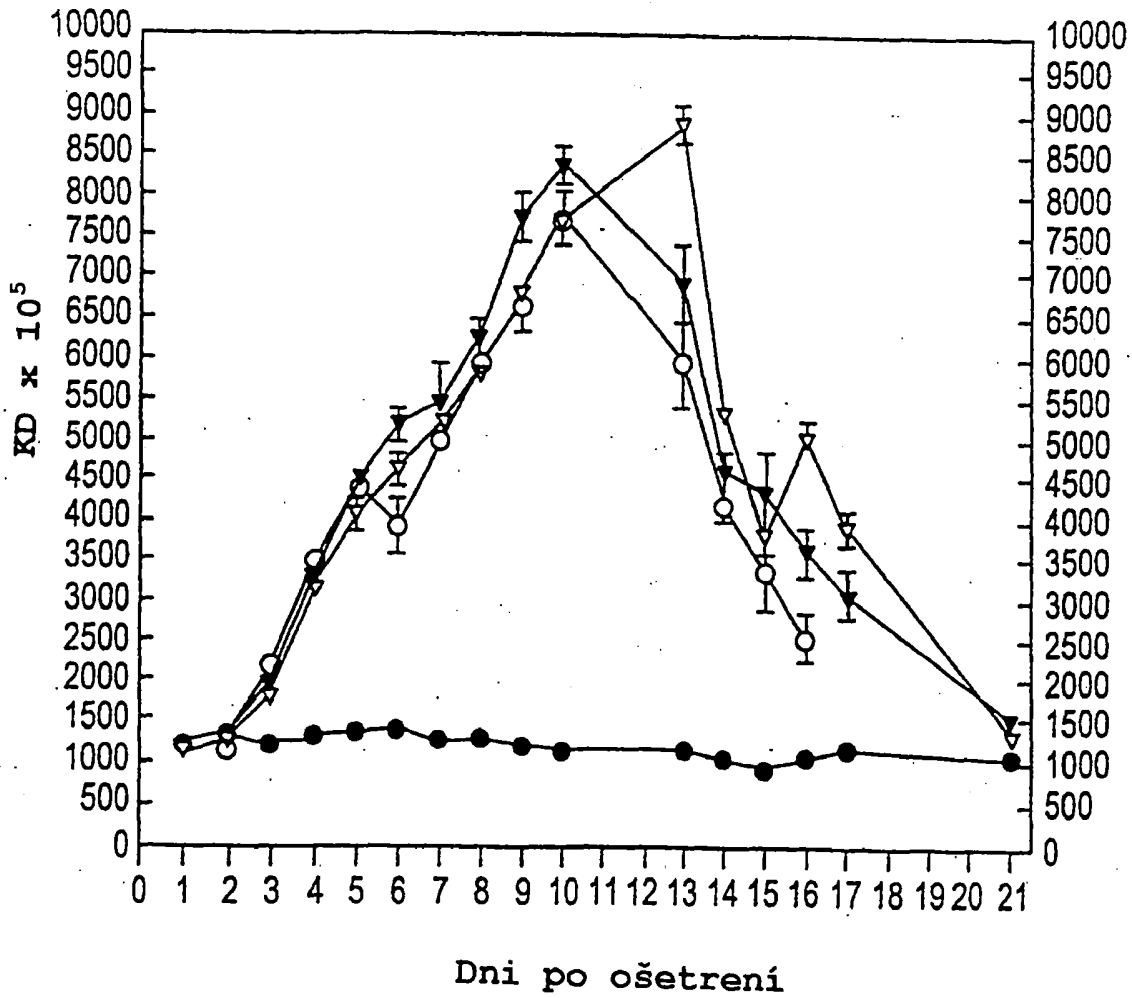
781 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
TTACCTAGG

```

Obr. 11



Obr. 12



- Nosič
- PEG-MGDF
- ▼ TMPTMPFc dimér
- ▽ FcTMPTMP dimér

Obr. 13

XbaI

|  
 TCTAGATTTGTTTTAACTAATTAAGGAGGAATAACATATGGACAAAACCTCACACATGTC  
 1 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 60  
 AGATCTAAACAAAATTGATTAATTTCTCCTTATTGTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAG  
 CACCTTGTCAGCTCCGGAACCTCTGGGGGACCCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAC  
 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 61  
 GTGGAACAGGTCGAGGCCTTGAGGACCCCCCTGGCAGTCAGAAGGAGAAGGGGGTTTTC  
 P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P  
 CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCCGTGGTGGTGGACGTGA  
 121 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 180  
 GGTTCCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTCCAGTGTACGCACCACCACCTGCACT  
 K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S  
 GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG  
 181 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 240  
 CGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTAC  
 H E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A  
 CCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTCA  
 241 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 300  
 GGTTCGTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCTGTCATGGCACACCAGTCGCAGGAGT  
 K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T  
 CCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCCAAGGTCTCCAACAAAG  
 301 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 360  
 GGCAGGACGTGGTCTGACCGACTTACCGTTCCTCATGTTACGTTCCAGAGGTTGTTTC  
 V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A  
 CCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC  
 361 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 420  
 GGGAGGGTGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGTTTCGGTTTCCCGTGGGGCTCTTGGTG  
 L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q  
 AGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGATGAGCTGACCAAGAACCAGTCCAGCCTGACCT  
 421 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 480  
 TCCACATGTGGGACGGGGTAGGGCCCTACTCGACTGGTCTTGGTCCAGTCCGACTGGA  
 V Y T L P P S R D E L T K N Q V S L T C  
 GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGACGAATGGGCAGC  
 481 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 540  
 CGGACCAGTTCCGAAGATAGGGTCCGTGTAGCGGCACCTCACCTCTCGTTACCCGTG  
 L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P  
 CGGAGAACAACACTACAAGACCAGCCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCT  
 541 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 600  
 CCTCTTGTGATGTTCTGGTGGGAGGGCAGCAGCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGA  
 E N N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y  
 ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG  
 601 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 660  
 TGTCGTTGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTGGTCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGC  
 S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V  
 TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTA  
 661 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 720  
 ACTACGTAACCGAGACGTGTTGGTGTGTCGGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCAT  
 M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K  
 AAGGTGGAGGTGGTGGTGGAGGTAATACTCTGCCACTTCCGCCCGCTGACTTGGGTTT  
 721 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 780  
 TTCACCTCCACCACCACCTCCATGAATGAGAAGCGTGAAGCCGGGCGACTGAACCCAAA  
 G G G G G G G T Y S C H F G P L T W V C

BamHI

|  
 GCAAACCGCAGGGTGGTTAATCTCGTGGATCC  
 781 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 812  
 CGTTTGGCGTCCCACCAATTAGAGCACCTAGG  
 K P Q S C









## Obr. 17A

[AatII sticky end] 5' GCGTAACGTATGCATGGTCTCC-  
 (position #4358 in pAMG21) 3' TGCACGCATTGCATACGTACCAGAGG-

-CCATGCGAGAGTAGGGAAGTCCAGGCATCAAATAAAACGAAAGGCTCAGTCGAAAGACT-  
 -GGTACGCTCTCATCCCTTGACGGTCCGTAGTTTATTTTGTCTTCCGAGTCAGCTTTCTGA-  
 -GGGCCTTTCGTTTTATCTGTTGTTGTCGGTGAACGCTCTCCTGAGTAGGACAAATCCGC-  
 -CCCGGAAAGCAAAATAGACAACAAACAGCCACTTGCGAGAGGACTCATCCTGTTTAGCGG-  
 -CGGGAGCGGATTTGAACGTTGCGAAGCAACGGCCCGGAGGGTGGCGGGCAGGACGCCCGC-  
 -GCCCTCGCTAAACTTGCAACGCTTCGTTGCCGGGCTCCACC GCCCGTCCTGCGGGCG-  
 -CATAAAGTCCAGGCATCAAATTAAGCAGAAGGCCATCCTGACGGATGGCCTTTTTGCGT-  
 -GTATTTGACGGTCCGTAGTTAATTCGTCTTCCGGTAGGACTGCCTACCGGAAAAACGCA-

## AatII

-TTCTACAAACTCTTTTGTATTATTTTCTAAATACATTCAAATATGGACGTCGTAATTAAC-  
 -AAGATGTTTGAGAAAACAAATAAAAAGATTTATGTAAGTTTATACCTGCAGCATGAATTG-  
 -TTTTAAAGTATGGCCAATCAATTGCTCCTGTTAAATTGCTTTAGAAATACTTTGGCAGC-  
 -AAAATTCATACCCGTTAGTTAACGAGGACAATTTAACGAAATCTTTATGAAACCGTCG-  
 -GGTTTGTGATTGAGTTTCATTGCGCATTGGTTAAATGGAAAGTGACCGTGCCTTAC-  
 -CCAAACAACATAACTCAAAGTAAACGCGTAACCAATTTACCTTTCCTGACGCGGAATG-  
 -TACAGCCTAATATTTTTGAAATATCCCAAGAGCTTTTTCTTCGCATGCCACGCTAAAC-  
 -ATGTCGGATTATAAAAACCTTTATAGGGTCTCGAAAAAGGAAGCGTACGGGTGCGATTG-  
 -ATTCTTTTTCTCTTTGGTTAAATCGTTGTTGATTTATTATTTGCTATATTTATTTTC-  
 -TAAGAAAAGAGAAAACCAATTTAGCAACAACTAAATAATAAACGATATAAATAAAAAG-  
 -GATAATTATCAACTAGAGAAGGAACAATTAATGGTATGTTTACACGCGATGTAATAATA-  
 -CTATTAATAGTTGATCTCTTCTTGTAAATTACCATACAAGTATGTGCGTACATTTTAT-  
 -AACTATCTATATAGTTGTCTTCTCTGAATGTGCAAAACTAAGCATTCCGAAGCCATTAT-  
 -TTGATAGATATATCAACAGAAAGAGACTTACACGTTTTGATTGTAAGGCTTCGGTAATA-  
 -TAGCAGTATGAATAGGGAACTAAACCCAGTGATAAGACCTGATGATTTGCTTCTTTAA-  
 -ATCGTCATACTTATCCCTTGATTTGGGTCACTATTCTGGACTACTAAAGCGAAGAAATT-  
 -TTACATTTGGAGATTTTTTATTACAGCATTGTTTTCAAATATATTCCAATTAATCGGTG-  
 -AATGTAACCTCTAAAAATAAATGTCGTAACAAAAGTTTATATAAGGTTAATTAGCCAC-  
 -AATGATTGGAGTTAGAATAATCTACTATAGGATCATATTTTATTAAATTAGCGTCATCAT-  
 -TTACTAACCTCAATCTTATTAGATGATATCCTAGTATAAAATAATTTAATCGCAGTAGTA-  
 -AATATTGCCTCCATTTTTTAGGGTAATTATCCAGAATTGAAATATCAGATTTAACCATAG-  
 -TTATAACGGAGGTAATAATCCCATTAATAGGTCTTAACCTTATAGTCTAAATTGGTATC-  
 -AATGAGGATAAATGATCGCGAGTAAATAATATTCACAATGTACCATTTTAGTCATATCAG-  
 -TTACTCCTATTTACTAGCGCTCATTATTATAAGTGTACATGGTAAATCAGTATAGTC-  
 -ATAAGCATTGATTAATATCATTATGCTTCTACAGGCTTAAATTTATTAATTATCTGT-  
 -TATTCGTAACCTAATTATAGTAATAACGAAGATGTCCGAAATTAATAAATAAATAAGACA-  
 -AAGTGTGCTCGGCATTTATGTCTTTCATACCCATCTCTTATCCTTACCTATTGTTTGTG-  
 -TTCACAGCAGCCGTAATAACAGAAAGTATGGGTAGAGAAATAGGAATGGATAACAAACAG-  
 -GCAAGTTTTGCGTGTATATATCATTAAAACGGTAATAGATTGACATTTGATTGTAATAA-  
 -CGTTCAAAACGCACAATATATAGTAATTTTGCATTATCTAACTGTAACCTAAGATTATT-

## Obr. 17B

-ATTGGATTTTGT CACACTATTATATCGCTTGAAATACAATTGTTTAAACATAAGTACCTG-  
 -TAACCTAAAAACAGTGTGATAATATAGCGAACTTTATGTTAACAAATTGTATTCATGGAC-  
 -TAGGATCGTACAGGTTTACGCAAGAAAATGGTTTGT TATAGTCGATTAATCGATTTGATT-  
 -ATCCTAGCATGTCCAATGCGTTCCTTTACCAAACAATATCAGCTAATTAGCTAAACTAA-  
 -CTAGATTTGTTTAACTAATTAAAGGAGGAATAACATATGGTTAACGCGTTGGAATTCGA-  
 -GATCTAAACAAAATTGATTAATTCCTCCTTATTGTATACCAATTGCGCAACCTTAAGCT-

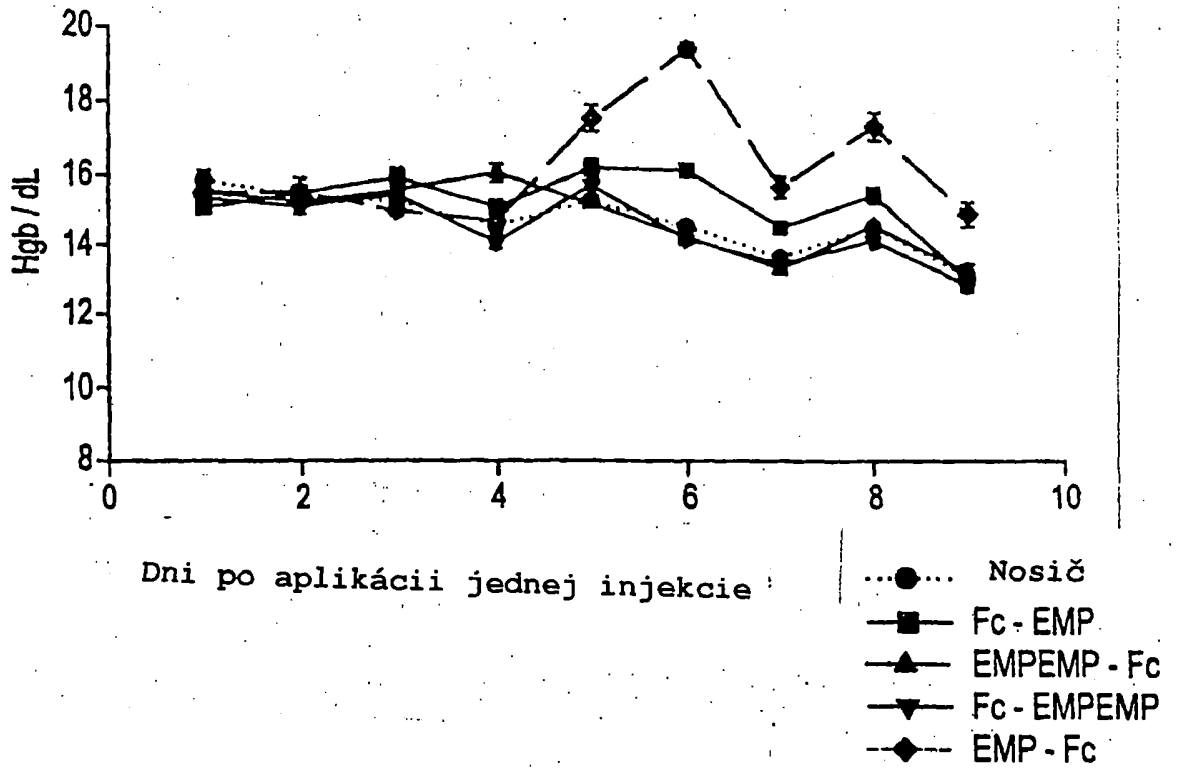
## SacII

-GCTCACTAGTGTGACCTGCAGGGTACCATGGAAGCTTACTCGAGGATCCGCGGAAAGAA-  
 -CGAGTGATCACAGCTGGACGTCCCATGGTACCTTCGAATGAGCTCCTAGGCGCCTTCTT-  
 -GAAGAAGAAGAAGAAAGCCCGAAAGGAAGCTGAGTTGGCTGCTGCCACCGCTGAGCAATA-  
 -CTTCTTCTTCTTCTTTCGGGCTTTCCTTCGACTCAACCGACGACGGTGGCGACTCGTTAT-  
 -ACTAGCATAACCCCTTGGGGCCTCTAAACGGGTCTTGAGGGGTTTTTTGCTGAAAGGAGG-  
 -TGATCGTATTGGGGAACCCCGGAGATTTGCCCAGAACTCCCCAAAAACGACTTTCCTCC-

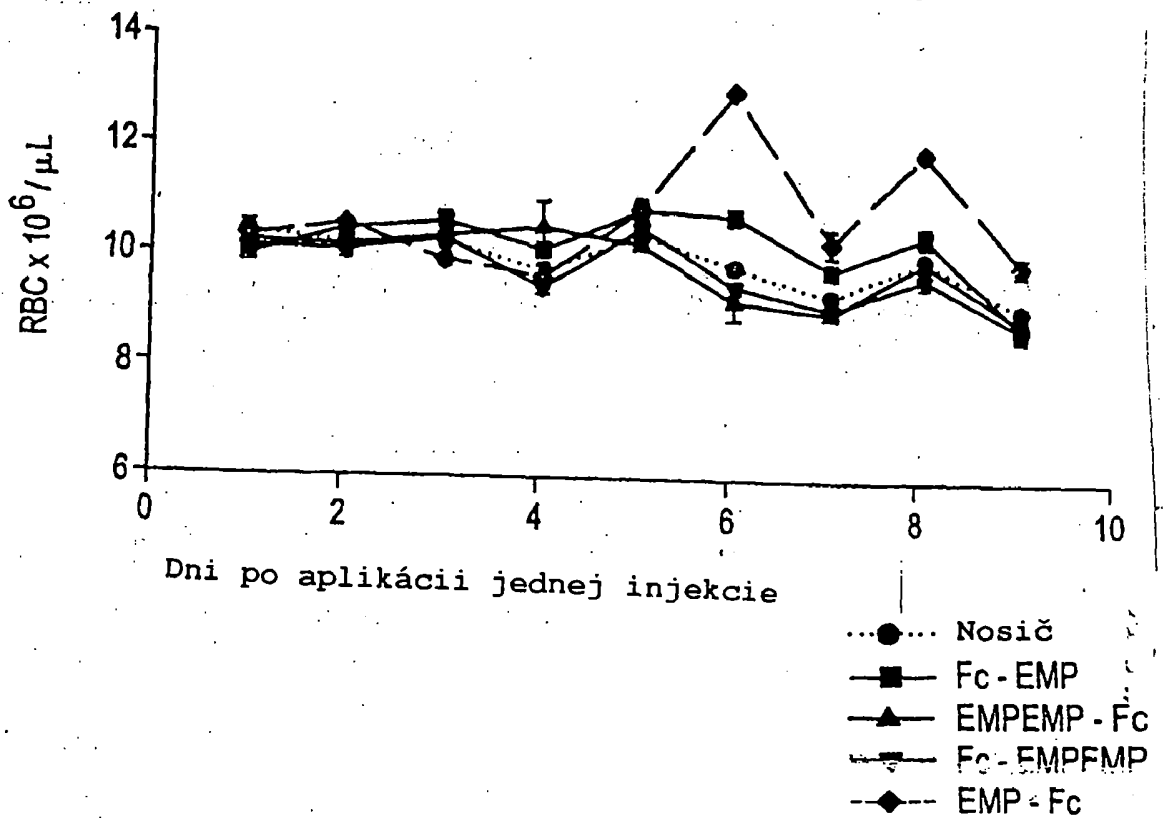
-AACCGCTCTTCACGCTCTTCACGC 3'  
 -TTGGCGAGAAGTGGGAGAAGTG 5'

[SacII sticky end]  
 ( Miesto #5904 vpAMG21)

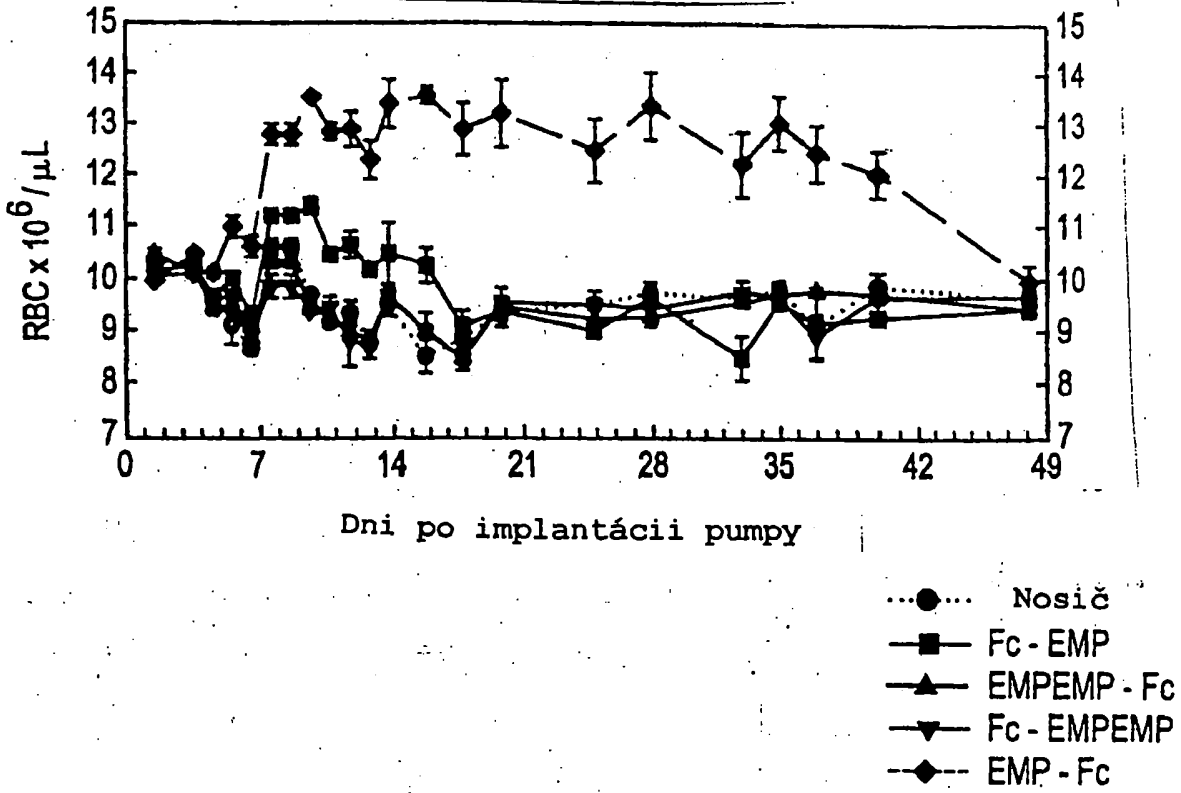
Obr. 18A-1



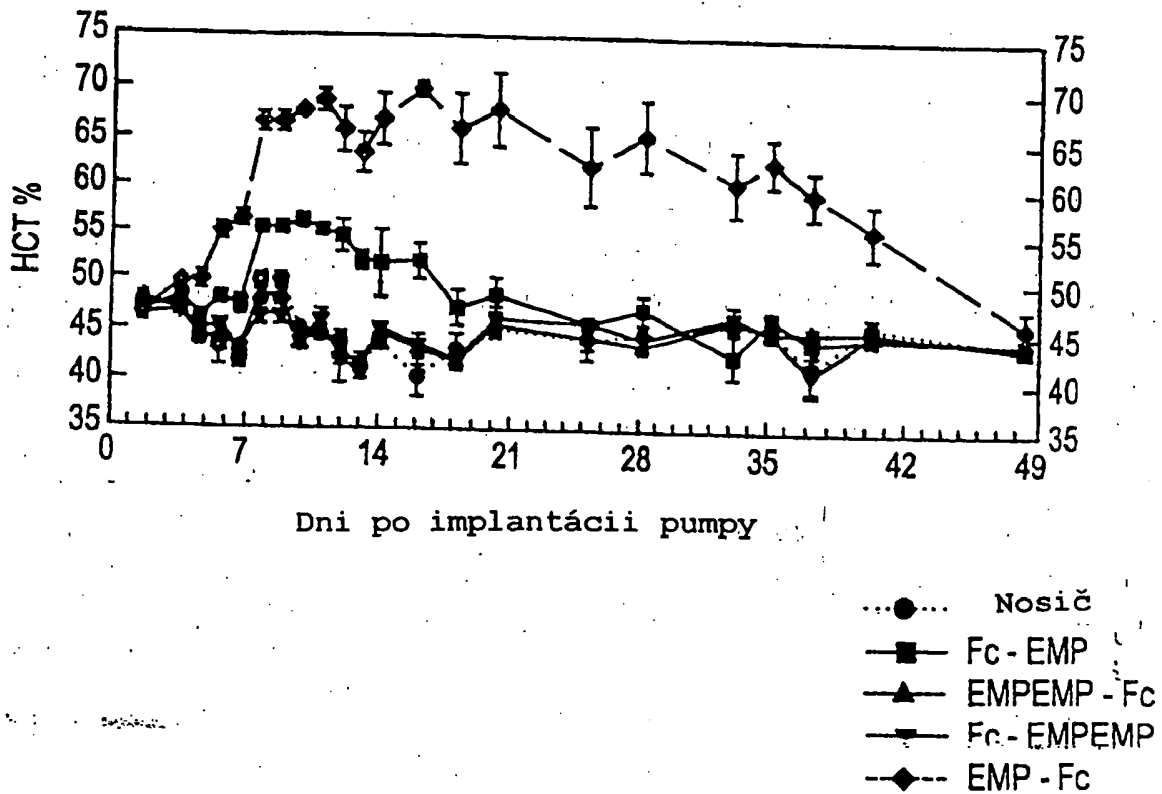
Obr. 18A-2



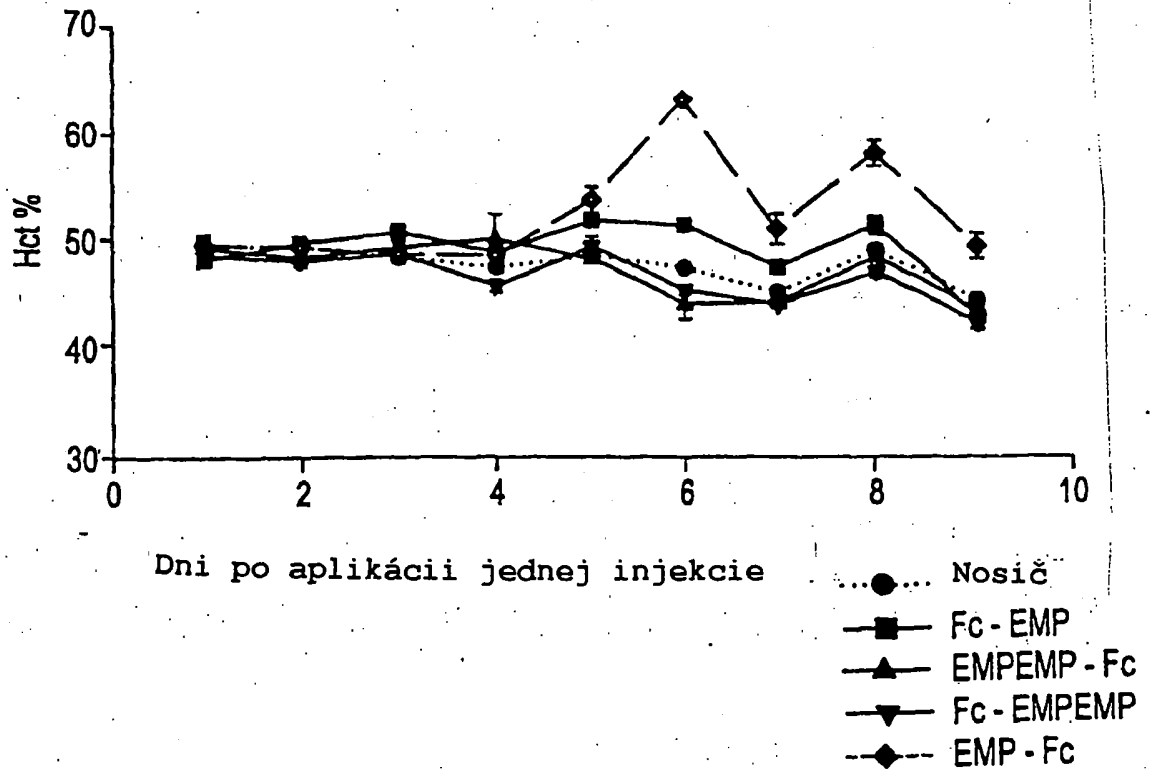
Obr. 18B-2



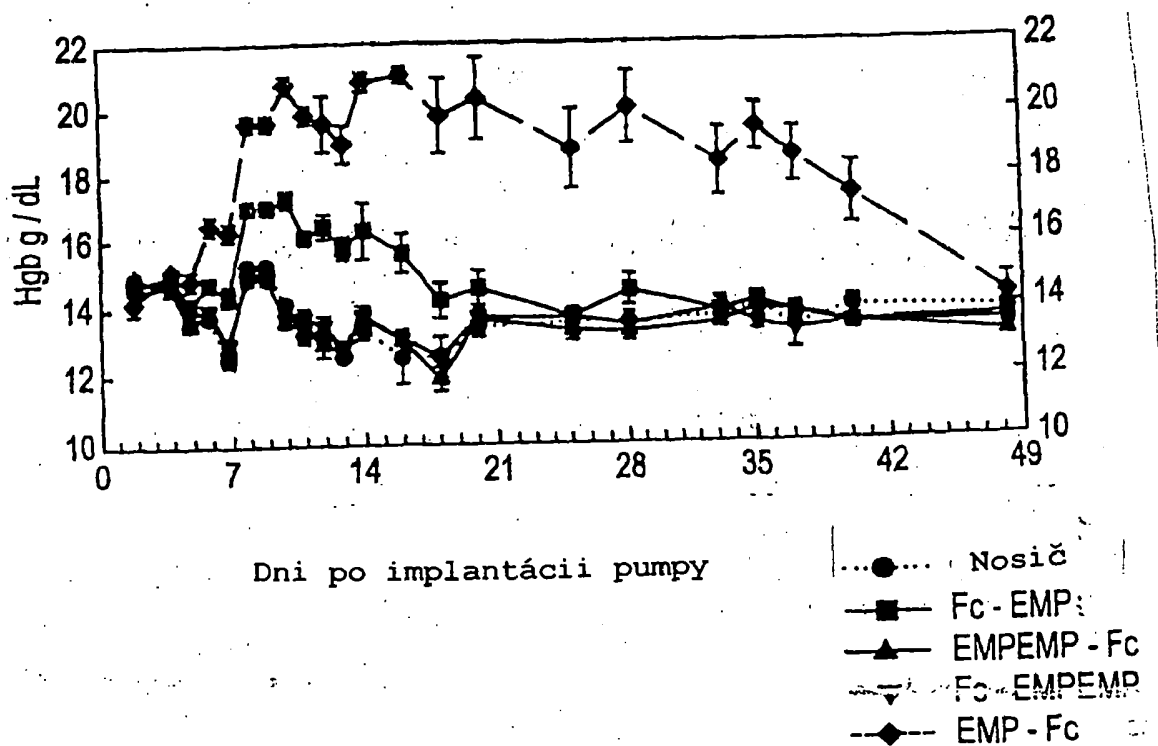
Obr. 18B-3



Obr. 18A-3



Obr. 18B-1





Obr. 19A

NdeI

```

1  CATATGGACAAAACCTCACACATGTCCACCTTGTCCAGCTCCGGAACCTCCTGGGGGGACCG
   .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 60
   GTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACAGGTTCGAGGCCTTGAGGACCCCCCTGGC

a      M D K T H T C P P C P A P E L L G G P

   TCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
  61  .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 120
   AGTCAGAAGGAGAAGGGGGTTTTGGGTTCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTC

a      S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E

   GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
 121  .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 180
   CAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG

a      V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y

   GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
 181  .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 240
   CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTCTGTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCC

a      V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S

   ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
 241  .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 300
   TGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCTGACCGACTTACCGTTCCTC

a      T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E

   TACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
 301  .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 360
   ATGTTACAGTTCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCCGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTT

a      Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K

   GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
 361  .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 420
   CGGTTTCCCGTCCGGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGTAGGGCCCTACTCGAC

a      A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L

   ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
 421  .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 480
   TGGTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTCCGAAGATAGGGTCCGCTGTAGCGG

a      T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A

   GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
 481  .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 540
   CACCTACCCTCTCGTTACCCGTCCGGCCTCTTGTGATGTTCTGGTGGCAGGGGCACGAC

a      V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L

   GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
 541  .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 600
   CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC

a      D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q

```

Obr. 19B

601 CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 660  
 GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC

a Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q .

661 AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGTGGAGGTGGTGGTGA CTTCCTGCCGCACTAC  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 720  
 TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCATTCCACCTCCACCACCACTGAAGGACGGCGTGATG

a K S L S L S P G K G G G G G D F L P H Y .

BamHI

721 AAAAACACCTCTCTGGGTCACCGTCCGTAATGGATCC  
 -----+-----+-----+-----+-----+ 757  
 TTTTGTGGAGAGACCCAGTGGCAGGCATTACCTAGG

a K N T S L G H R P \*

Obr. 20A

NdeI

```

1 CATATGGACTTCCTGCCGCACTACAAAAACACCTCTCTGGGTCACCGTCCGGGTGGAGGC
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
a M D F L P H Y K N T S L G H R P G G G .
61 GGTGGGGACAAACTCACACATGTCCACCTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
a G G D K T H T C P P C P A P E L L G G P .
121 CCACCCCTGTTTGTAGTGTGTACAGGTGGAACGGGTCTGGACTTGAGGACCCCTGGC
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
a G G D K T H T C P P C P A P E L L G G P .
181 TCAGTTTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
a S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E .
181 GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
a V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y .
241 CACCTGCCGACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
a V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S .
301 ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
a T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E .
361 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
a Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K .
421 GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGATGAGCTG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
a A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L .
481 ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
a T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A .
541 GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+
a V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L

```

Obr. 20B

601 GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG  
 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 660  
 CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC

a D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q -

661 CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG  
 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 720  
 GTCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC

a Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q -

BamHI

721 AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATAATGGATCCGCGG  
 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 761  
 TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTATTACCTAGGCGCC

a K S L S L S P G K \*

Obr. 21A

NdeI

```

1  CATATGGACAAAACCTCACACATGTCCACCTTGTCCAGCTCCGGAACTCCTGGGGGGACCG
   .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
a  M D K T H T C P P C P A P E L L G G P
61  TCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
   .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
a  S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E
121  GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTAC
   .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
a  V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y
181  GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
   .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
a  V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S
241  ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
   .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
a  T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E
301  TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
   .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
a  Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K
361  GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
   .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
a  A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L
421  ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
   .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
a  T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A
481  GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
   .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
a  V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L
541  GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
   .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+
a  D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q

```

Obr. 21B

601 CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 660  
 GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC

a Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q .

661 AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGTGGAGGTGGTGGTTTCGAATGGACCCCGGGT  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+ 720  
 TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTCCACCTCCACCACCAAAGCTTACCTGGGGCCCA

a K S L S L S P G K G G G G G F E W T P G .

BamHI

721 TACTGGCAGCCGTACGCTCTGCCGCTGTAATGGATCCCTCGAG  
 -----+-----+-----+-----+-----+ 763  
 ATGACCGTCCGCATGCCGAGACGGCGACATTACCTAGGGAGCTC

a Y W Q P Y A L P L \*







Obr. 23A

NdeI

1 CATATGGACAAACTCACACATGTCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60  
 GTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGCACGGGTCGTGGACTTGAGGACCCCCCTGGC

a M D K T H T C P P C P A P E L L G G P .

61 TCAGTTTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 120  
 AGTCAAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTC

a S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E .

121 GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGAACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 180  
 CAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG

a V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y .

181 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 240  
 CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTCTGTTCGGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCG

a V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S .

241 ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 300  
 TGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCTGACCGACTTACCGTTCCTC

a T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E .

301 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 360  
 ATGTTACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCGGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTT

a Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K .

361 GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 420  
 CGGTTTCCCGTCGGGGCTCTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGGGCCCTACTCGAC

a A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L .

421 ACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 480  
 TGGTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGG

a T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A .

481 GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAGCCTCCCCTGCTG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 540  
 CACCTCACCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTGATGTTCTGGTGGGAGGGCAGCAG

a V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L .

541 GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 600  
 CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTCCAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC

- D S D C S F F L Y S K L T V D K S R W Q .



Obr. 24A

NdeI

1 CATATGGTTGAACCGAACTGTGACATCCATGTTATGTGGGAATGGGAATGTTTTGAACGT  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60  
 GTATACCAACTTGGCTTGACACTGTAGGTACAATACACCCTTACCCTTACAAAACCTTGCA

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

61 CTGGGTGGTGGTGGTGGTGACAAAACCTCACACATGTCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTC  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 120  
 GACCCACCACCACCACCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGCACGGGTGCTGGACTTGAG

a L G G G G G D K T H T C P P C P A P E L -

121 CTGGGGGACCGTCAGTTTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCC  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 180  
 GACCCCCCTGGCAGTCAAAGGAGAAGGGGGTTTTGGGTTCTGTGGGAGTACTAGAGG

a L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S -

181 CGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 240  
 GCCTGGGGACTCCAGTGTACGCACCACCACCTGCACCTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTC

a R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K -

241 TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 300  
 AAGTTGACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCGTTCGCGGCCCTCCTC

a F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E -

301 CAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGACACCAGGACTGGCTG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 360  
 GTCATGTTGTCGTGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCCCTGACCGAC

a Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L -

361 AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAA  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 420  
 TTACCGTTCCCTCATGTTACGTTCCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTCCGGGGTAGCTCTTT

a N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K -

421 ACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCC  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 480  
 TGGTAGAGGTTTCGGTTTCCCGTCCGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGGTAGG

a T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S -

481 CGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 540  
 GCCCTACTCGACTGGTTCTTGGTCCAGTCGGACTGGACGGACCAGTTTCCGAAGATAGGG

a R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P -

541 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 600  
 TCGCTGTAGCGGCACCTCACCTCTCGTTACCGTCCGGCCTCTTGTGATGTTCTGGTGC

a S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T -

## Obr. 24B

601 CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAG  
 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 660  
 GGAGGGCACGACCTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTTCGAGTGGCACCTGTTC

a P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K .

661 AGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC  
 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 720  
 TCGTCCACCGTCGTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTG

a S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N .

BamHI

721 CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATAACTCGAGGATCC  
 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 773  
 GTGATGTGCGTCTTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTATTGAGCTCCTAGG

a H Y T Q K S L S L S P G K .

Obr. 25A

NdeI

1 CATATGGACAAACTCACACATGTCCACCTTGTCCAGCTCCGGAACCTCTGGGGGACCG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60  
 GTATACCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACAGGTTCGAGGCCTTGAGGACCCCCCTGGC

a M D K T H T C P P C P A P E L L G G P .

61 TCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 120  
 AGTCAGAAGGAGAAGGGGGGTTTTGGGTTCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGGGGACTC

a S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E .

121 GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 180  
 CAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTGCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTGACCATG

a V T C V V V D V S H E D P E V K F N W Y .

181 GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 240  
 CACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATGTTGTCTG

a V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S .

241 ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 300  
 TGCATGGCACACCAGTCGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCTGACCGACTTACCGTTCCTC

a T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E .

301 TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 360  
 ATGTTACAGTTCAGAGGTTGTTTCGGGAGGGTTCGGGGTAGCTCTTTTGGTAGAGGTTT

a Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K .

361 GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 420  
 CGGTTTCCCGTCCGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGTAGGGCCCTACTCGAC

a A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D E L .

421 ACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 480  
 TGGTCTTGGTCCAGTCCGACTGGACGGACCAGTTCCGAAGATAGGGTCGCTGTAGCGG

a T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A .

481 GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 540  
 CACCTCACCTCTCGTTACCCGTCCGCTCTTGTGATGTTCTGGTGCAGGGGACGAC

a V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L .

541 GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 600  
 CTGAGGCTGCCGAGGAAGAAGGAGATGTCGTTTCGAGTGGCACCTGTTCTCGTCCACCGTC

a D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W O .

Obr. 25B

601 CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG  
 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 660  
 GTCCCCTTGCAGAAGAGTACGAGGCACTACGTACTCCGAGACGTGTTGGTGATGTGCGTC

a Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q -

661 AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGGTGGAGGTGGTGGTTGCACCACCCACTGGGGT  
 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 720  
 TTCTCGGAGAGGGACAGAGGCCCATTTCCACCTCCACCACCAACGTGGTGGGTGACCCCA

A K S L S L S P G K G G G G G C T T H W G -

BamHI

721 TTCACCCTGTGCTAATGGATCCCTCGAG  
 .....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+.....+ 748  
 AAGTGGGACACGATTACCTAGGGAGCTC

a F T L C \*

Obr. 26A

NdeI

1 CATATGTGCACCACCCACTGGGGTTTCACCCTGTGCGGTGGAGGCGGTGGGGACAAAGGT  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 60  
 GTATACAGTGGTGGGTGACCCCAAAGTGGGACACGCCACCTCCGCCACCCCTGTTTCCA

a M C T T H W G F T L C G G G G G D K G

61 GGAGGCGGTGGGGACAAACTCACACATGTCCACCTTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGG  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 120  
 CCTCCGCCACCCCTGTTTTGAGTGTGTACAGGTGGAACGGGTCTGTTGACTTGAGGACCC

a G G G G D K T H T C P P C P A P E L L G

121 GGACCGTCAGTTTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACC  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 180  
 CCTGGCAGTCAAAGGAGAAGGGGGTTTTGGGTTCTGTGGGAGTACTAGAGGGCCTGG

a G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T

181 CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 240  
 GGACTCCAGTGTACGCACCACCACCTGCACTCGGTCTTCTGGGACTCCAGTTCAAGTTG

a P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N

241 TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 300  
 ACCATGCACCTGCCGCACCTCCACGTATTACGGTTCTGTTTCGGCGCCCTCCTCGTCATG

a W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y

301 AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 360  
 TTGTCGTGCATGGCACACCAGTGCAGGAGTGGCAGGACGTGGTCTTGACCGACTTACCG

a N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G

361 AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATC  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 420  
 TTCTCATGTTACGTTCCAGAGTTGTTTCGGGAGGTCGGGGTAGCTCTTTTGGTAG

a K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I

421 TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAT  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 480  
 AGGTTTCGGTTTCCCGTCCGGGCTCTTGGTGTCCACATGTGGGACGGGGTAGGGCCCTA

a S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R D

481 GAGCTGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 540  
 CTCGACTGGTTCTTGGTCCAGTCCGACTGGACGGACCAGTTCCGAAGATAGGGTCCGCTG

a E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D

541 ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCCC  
 -----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+ 600  
 TAGCGGCACCTCACCTCTCGTTACCCGTCGGCCTCTTGTGATGTTCTGGTCCGGAGGG

a I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P

